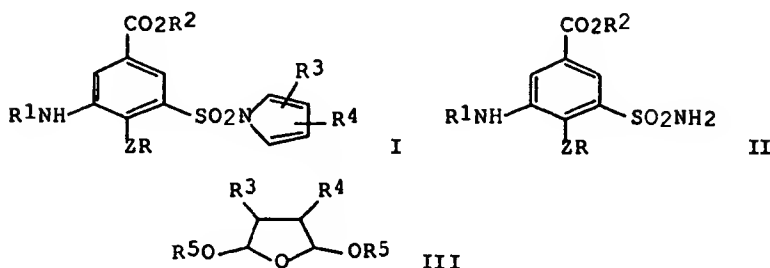


DC

=> s JP55017382/pn
L3 2 JP55017382/PN

=> d 13 1-2 abs ibib

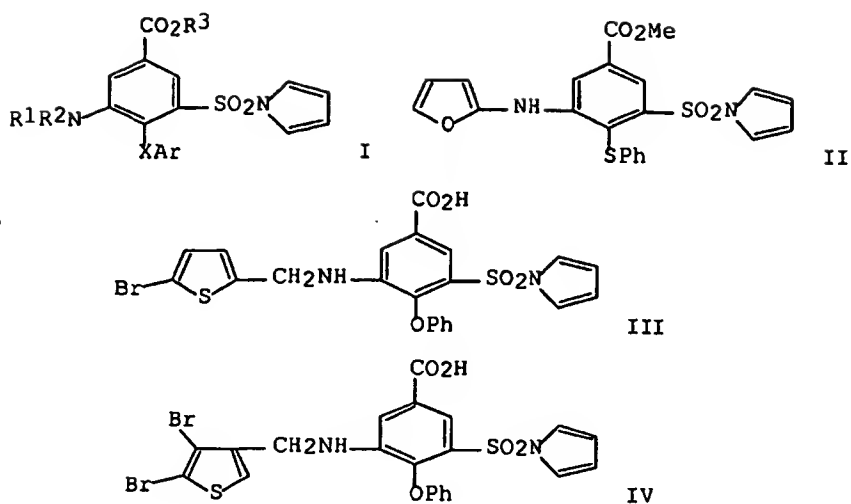
L3 ANSWER 1 OF 2 CAPLUS COPYRIGHT 2006 ACS on STN
GI



AB The diuretic (no data) compds. I [R = Ph with ≤ 3 substituents; Z = O, S, NH; R1 = (cyclo)aliph group, (substituted) heterocycl- or phenylalkyl; R2 = H, alkyl; R3, R4 = alkyl] were prepared by reaction of II with R3COCH2CH2COR4 or with III (R5 = alkyl).

ACCESSION NUMBER: 1981:83939 CAPLUS Full-text
DOCUMENT NUMBER: 94:83939
TITLE: Dialkyl-N-arylsulfonylpyrroles
INVENTOR(S): Lenke, Dieter; Mueller, Claus D.; Geiss, Karl Heinz; Bliesener, Jens Uwe
PATENT ASSIGNEE(S): BASF A.-G., Fed. Rep. Ger.
SOURCE: Ger. Offen., 22 pp.
CODEN: GWXXBX
DOCUMENT TYPE: Patent
LANGUAGE: German
FAMILY ACC. NUM. COUNT: 2
PATENT INFORMATION:

PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
DE 2914615	A1	19801030	DE 1979-2914615	19790411
EP 8367	A1	19800305	EP 1979-102522	19790718
EP 8367	B1	19830810		
R: AT, BE, CH, DE, FR, GB, IT, LU, NL, SE				
ES 482591	A1	19800401	ES 1979-482591	19790718
CA 1135705	A1	19821116	CA 1979-332072	19790718
AT 4421	E	19830815	AT 1979-102522	19790718
JP 55017382	A2	19800206	JP 1979-91020	19790719
<--				
US 4288449	A	19810908	US 1980-154036	19800528
PRIORITY APPLN. INFO.:			DE 1978-2831850	A 19780720
			DE 1979-2914615	A 19790411
			US 1979-58257	A1 19790717
			EP 1979-102522	A 19790718



AB A series of .apprx.110 I (X = O, S2NH) were prepared and characterized for use as diuretics (no data); the pyrrole group was introduced by treating the corresponding sulfonamide with tetrahydro-2,5-dimethoxyfuran. Comps. prepared were, e.g., II, III, and IV.

ACCESSION NUMBER: 1980:471546 CAPLUS Full-text

DOCUMENT NUMBER: 93:71546

TITLE: N-Arylsulfonylpyrroles

INVENTOR(S): Bliesener, Jens Uwe; Geiss, Karl-Heinz; Lenke, Dieter;

Mueller, Claus D.

PATENT ASSIGNEE(S): BASF A.-G., Fed. Rep. Ger.

SOURCE: Ger. Offen., 50 pp.

CODEN: GWXXBX

DOCUMENT TYPE: Patent

LANGUAGE: German

FAMILY ACC. NUM. COUNT: 2

PATENT INFORMATION:

PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
DE 2831850	A1	19800207	DE 1978-2831850	19780720
EP 8367	A1	19800305	EP 1979-102522	19790718
EP 8367	B1	19830810		
R: AT, BE, CH, DE, FR, GB, IT, LU, NL, SE				
ES 482591	A1	19800401	ES 1979-482591	19790718
CA 1135705	A1	19821116	CA 1979-332072	19790718
AT 4421	E	19830815	AT 1979-102522	19790718
JP 55017382	A2	19800206	JP 1979-91020	19790719
<--				
ZA 7903667	A	19800730	ZA 1979-3667	19790719
US 4288449	A	19810908	US 1980-154036	19800528
PRIORITY APPLN. INFO.:			DE 1978-2831850	A 19780720
			DE 1979-2914615	A 19790411
			US 1979-58257	A1 19790717
			EP 1979-102522	A 19790718

OTHER SOURCE(S): MARPAT 93:71546

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭55—17382

⑤ Int. Cl. ³	識別記号	庁内整理番号
C 07 D 207/48		7242—4C
405/10		6670—4C
409/10		6365—4C
A 61 K 31/40	A C X	
/(C 07 D 405/10		
207/00		7242—4C
307/00)		7043—4C ※

④公開 昭和55年(1980)2月6日

発明の数 3
審査請求 未請求

(全 33 頁) .

④N-アリールスルホニルピロール、その製法
及びそれを含有する医薬

ハイム・シルフアネルウエーク
16

②特 願 昭54-91020

⑦出 願 人 バスフ・アクチエンゲゼルシャ
フト

②出 願 昭54(1979)7月19日

ドイツ連邦共和国6700ルードウ

優先権主張 ②1978年7月20日③西ドイツ
(DE)④P2831850.5

イツヒスハーフェン・カール-
ボツシユーストラーセ38

⑫発 明 者 イエンスーウーヴエ・ブリーゼ
ナー

⑦代理人 弁理士 小林正雄

ドイツ連邦共和国6705ダイデス

最終頁に続く

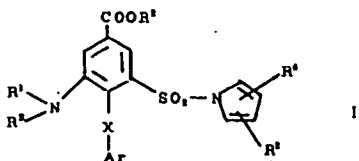
明 細 表

發明の名称

N-アリールスルホニルピロール、その
製法及びそれを含有する医薬

特許請求の範囲

1. 一般式



(式中Rは1～8個の炭素原子を有する置換されていてもよい飽和脂肪族残基、2～8個の炭素原子を有する不飽和アルキル基、環中に3～7個の炭素原子を有するシクロアルキル基、あるいはフェニル基又は酸素原子、硫素原子もしくは硫黄原子を有する5員又は6員の芳香複素環族残基により置換された1～4個の炭素原子を有するアルキル基を意味し、ここにフェニル基又は複素環は1個以上の置換基を有していて

もよく、R¹は水素原子を意味し、R¹及びR²は窒素原子と一緒になつて4〜6員の環素環を形成してもよく、R³は水素原子又は1〜5個の炭素原子を有するアルキル基、R⁴及びR⁵は同一でも異なつてもよく、それぞれ水素原子又は1〜5個の炭素原子を有するアルキル基、Xは酸素原子、硫黄原子、基 $>SO$ 又は $>NH$ 、そしてArは1〜3個の置換基を有していてもよいフェニル基を意味する)で表わされる化合物ならびにその治療上使用しうるアンモニウム塩、アルカリ金属塩又は酸付加塩。

2. R^1 が1~5個の炭素原子を有するアルキル基、アリル基、フェニル基がメチル基、メトキシ基、カルボキシ基もしくは酸素原子により置換されていてもよいベンジル基、フリルメチル基又はチエニルメチル基であり、ここにチオフェン環は1個又は2個のメチル基、塩素原子もしくは酸素原子により、そしてフラン環は酸素原子もしくはメチル基により置換されていてもよく、 R^2 が水素原子、 R^3 及び R^4 が塩素原子と一緒になつてピロリジン環を形成してもよく、 R^5 が水素

原子、メチル基又はエチル基、 R^1 及び R^2 が水素原子、 X が硫黄原子、酸素原子、 $>SO$ 又は $>NH$ 、そして Ar がメチル基、塩素原子もしくはメトキシ基により置換されていてもよいフェニル基を意味する。特許請求の範囲が1項に記載の式1の化合物ならびにその治療上使用するアンモニウム塩、アルカリ金属塩又は酸付加塩。

3. R^1 がローブチル基、ベンジル基、3-チエニルメチル基、2-チエニルメチル基、3-フリルメチル基又は2-フリルメチル基、 R^2 が水素原子、 R^3 が水素原子、 R^4 がピロール環の α 位におけるメチル基又はエチル基、 R^5 がピロール環の β 位におけるメチル基、エチル基又はローブピル基、 X が硫黄原子、酸素原子又は $>NH$ 、そして Ar がフェニル基を意味する。特許請求の範囲が1項に記載の式1の化合物ならびにその治療上使用するアンモニウム塩^{又は}アルカリ金属塩又は酸付加塩。

4. R^1 がベンジル基、 R^2 ないし R^3 が水素原子、 X が酸素原子、そして Ar がフェニル基を意味する。

特許請求の範囲が1項に記載の式1の化合物。

5. R^1 が3-チエニルメチル基、 R^2 ないし R^3 が水素原子、 X が酸素原子、そして Ar がフェニル基を意味する。特許請求の範囲が1項に記載の式1の化合物。

6. R^1 が3-チエニルメチル基、 R^2 及び R^3 が水素原子、 R^4 及び R^5 が α -エチル基、 X が酸素原子、そして Ar がフェニル基を意味する。特許請求の範囲が1項に記載の式1の化合物。

7. R^1 が3-チエニルメチル基、 R^2 及び R^3 が水素原子、 R^4 及び R^5 が α -メチル基、 X が $>NH$ 、そして Ar がフェニル基を意味する。特許請求の範囲が1項に記載の式1の化合物。

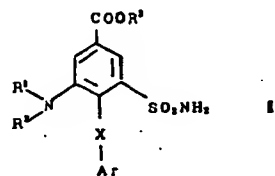
8. R^1 がベンジル基、 R^2 及び R^3 が水素原子、 R^4 及び R^5 が α -メチル基、 X が酸素原子、そして Ar がフェニル基を意味する。特許請求の範囲が1項に記載の式1の化合物。

9. R^1 が2-チエニルメチル基、 R^2 及び R^3 が水素原子、 R^4 及び R^5 が α -メチル基、 X が酸素原子、そして Ar がフェニル基を意味する。特許請求の範囲が1項に記載の式1の化合物。

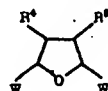
10. R^1 が3-チエニルメチル基、 R^2 及び R^3 が水素原子、 R^4 が α -メチル基、 R^5 が α -エチル基、 X が硫黄原子、そして Ar がフェニル基を意味する。特許請求の範囲が1項に記載の式1の化合物。

11. R^1 が3-チエニルメチル基、 R^2 及び R^3 が水素原子、 R^4 が α -メチル基、 R^5 が α -エチル基、 X が酸素原子、そして Ar がフェニル基を意味する。特許請求の範囲が1項に記載の式1の化合物。

12. 一般式



(式中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 X 及び Ar は式1の場合と同じ意味を有する)で表わされる化合物を、所望により溶剤中で無機酸又は有機のカルボン酸もしくはスルホン酸の存在下に、一般式

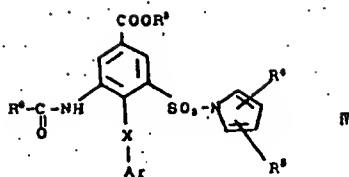


(式中 R^4 及び R^5 は式1の場合と同じ意味を有し、 W は塩素原子、アルキル基中に1~5個の炭素原子を有するアルコキシ基又はアルキル基中に1~5個の炭素原子を有するアルカノイルオキシ基を意味する)で表わされる化合物と又は一般式



(式中 R^6 及び R^7 は式1の場合と同じ意味を有する)で表わされる化合物と反応させ、所望により得られたカルボン酸をエステルに、得られたエステルをカルボン酸に、得られたチオエーテルをスルホキシドに、そして/又は得られた式1の化合物を治療上使用するアンモニウム塩、アルカリ金属塩又は酸付加塩に導くか、あるいは式1において R^1 が塩素原子に対し α 位に基 CH_2 を有しかつ R^2 が水素原子を意味する場合に、

一般式



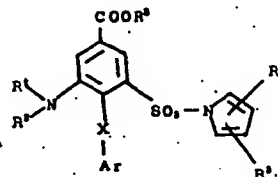
(式中R¹は1～5個の炭素原子を有するアルキル基、R²、R³、X及びArは式1の場合と同じ意味を有し、そしてR³は水素原子、1～7個の炭素原子を有する置換されていてもよい飽和脂肪族基、2～7個の炭素原子を有する不飽和アルキル基、フェニル基又は環素原子、環素原子もしくは複素原子を有する5員又は6員の芳香複素環族基を意味し、ここにフェニル環又は複素環は1個以上の置換基を有していてもよく、あるいはフェニル基又は環素原子、環素原子もしくは複素原子を有する5員又は6員の芳香複素環族基により置換された1～3個の炭素原子を有するアルキル基を意味し、ここにフェニル環又は複素環は1個以上の置換基を有していてもよい)で表わされるアシルアミノ化合物

もよく、R³は水素原子を意味し、R¹及びR²は環素原子と一緒になつて4～6員の複素環を形成してもよく、R³は水素原子又は1～5個の炭素原子を有するアルキル基、R¹及びR²は同一でも異なつてもよく、それぞれ水素原子又は1～5個の炭素原子を有するアルキル基、Xは環素原子、複素原子、基 >SO 又は >NH 、そしてArは1～3個の置換基を有していてもよいフェニル基を意味する)で表わされる化合物ならびにその治療上使用しうるアンモニウム塩、アルカリ金属塩又は酸付加塩の製法。

13. R¹が1～5個の炭素原子を有するアルキル基、アリル基、フェニル基がメチル基、メトキシ基、カルボキシ基もしくは環素原子により置換されていてもよいベンジル基、フリルメチル基又はチエニルメチル基であり、ここにチオフェン環は1個又は2個のメチル基、環素原子もしくは環素原子により、そしてフラン環は環素原子もしくはメチル基により置換されていてもよく、R²が水素原子、R¹及びR³が環素原子と一緒になつてピロリジン環を形成してもよく、R³が水素

特開 昭55-17882(3)

原子、メチル基又はエチル基、R¹及びR²が水素原子、Xが環素原子、環素原子、基 >SO 又は >NH 、そしてArがメチル基、環素原子もしくはメトキシ基により置換されていてもよいフェニル基を意味する式1の化合物ならびにその治療上使用しうるアンモニウム塩、アルカリ金属塩又は酸付加塩を製造することを特徴とする、特許請求の範囲を12項に記載の方法。



(式中R¹は1～8個の炭素原子を有する置換されていてもよい飽和脂肪族基、2～8個の炭素原子を有する不飽和アルキル基、環中に3～7個の炭素原子を有するシクロアルキル基、あるいはフェニル基又は環素原子、環素原子もしくは複素原子を有する5員又は6員の芳香複素環族基により置換された1～4個の炭素原子を有するアルキル基を意味し、ここにフェニル環又は複素環は1個以上の置換基を有していてもよく、R²が水素原子、R¹及びR³が環素原子と一緒になつてピロリジン環を形成してもよく、R³が水素

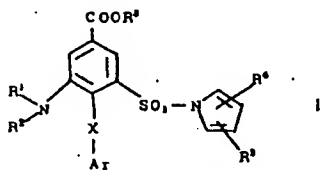
原子、メチル基又はエチル基、R¹及びR²が水素原子、Xが環素原子、環素原子、基 >SO 又は >NH 、そしてArがメチル基、環素原子もしくはメトキシ基により置換されていてもよいフェニル基を意味する式1の化合物ならびにその治療上使用しうるアンモニウム塩、アルカリ金属塩又は酸付加塩を製造することを特徴とする、特許請求の範囲を12項に記載の方法。

14. R¹がn-ブチル基、ベンジル基、3-チエニルメチル基、2-チエニルメチル基、3-フリルメチル基又は2-フリルメチル基、R²が水素原子、R³が水素原子、R³がピロール環のα位におけるメチル基又はエチル基、R³がピロール環のβ位におけるメチル基、エチル基又はn-プロピル基、Xが環素原子、環素原子又は基 >NH 、そしてArがフェニル基を意味する式1の化合物ならびにその治療上使用しうるアンモニウム塩又はアルカリ金属塩を製造することを特徴とする、特許請求の範囲を12項に記載の方法。
15. R¹がベンジル基、R²ないしR³が水素原子、Xが環素原子、そしてArがフェニル基を意味する

- 式1の化合物を製造することを特徴とする、特許請求の範囲が12項に記載の方法。
16. R^1 が3-チエニルメチル基、 R^2 ないし R^3 が水素原子、 X が酸素原子、そして Ar がフェニル基を意味する式1の化合物を製造することを特徴とする、特許請求の範囲が12項に記載の方法。
17. R^1 が3-チエニルメチル基、 R^2 及び R^3 が水素原子、 R^4 及び R^5 が α -エチル基、 X が酸素原子、そして Ar がフェニル基を意味する式1の化合物を製造することを特徴とする、特許請求の範囲が12項に記載の方法。
18. R^1 が3-チエニルメチル基、 R^2 及び R^3 が水素原子、 R^4 及び R^5 が α -メチル基、 X が >NH 、そして Ar がフェニル基を意味する式1の化合物を製造することを特徴とする、特許請求の範囲が12項に記載の方法。
19. R^1 がベンジル基、 R^2 及び R^3 が水素原子、 R^4 及び R^5 が α -メチル基、 X が酸素原子、そして Ar がフェニル基を意味する式1の化合物を製造することを特徴とする、特許請求の範囲が12項に記載の方法。
20. R^1 が2-チエニルメチル基、 R^2 及び R^3 が水素原子、 R^4 及び R^5 が α -メチル基、 X が酸素原子、そして Ar がフェニル基を意味する式1の化合物を製造することを特徴とする、特許請求の範囲が12項に記載の方法。
21. R^1 が3-チエニルメチル基、 R^2 及び R^3 が水素原子、 R^4 が α -メチル基、 R^5 が α -エチル基、 X が酸素原子、そして Ar がフェニル基を意味する式1の化合物を製造することを特徴とする、特許請求の範囲が12項に記載の方法。
22. R^1 が3-チエニルメチル基、 R^2 及び R^3 が水素原子、 R^4 が α -メチル基、 R^5 が α -エチル基、 X が酸素原子、そして Ar がフェニル基を意味する式1の化合物を製造することを特徴とする、特許請求の範囲が12項に記載の方法。
23. 普通の賦形剤及び希釈剤のほか、有効物質として式1の化合物を含有する治療剤。
24. 1種又は数種の式1の化合物を利用のために使用する方法。

発明の詳細な説明

本発明は、価値の高い薬理学的性質を有する下記一般式で表わされる化合物及びその市販上使用しうるアンモニウム塩、アルカリ金属塩又は酸付加塩、その製法、それを含有する治療剤ならびにその医薬として使用に関する。



この式中 R^1 は1~8個の炭素原子を有する置換されていてもよい脂肪族残基、2~8個の炭素原子を有する不飽和アルキル基、環中に3~7個の炭素原子を有するシクロアルキル基、あるいはフェニル基又は酸素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を有する5員又は6員の芳香族環状残基により置換された1~4個の炭素原子を有するアルキル基を意味し、ここにフェニル基又は炭素環は1個以上の置換基を有して

もよく、 R^2 は水素原子を意味し、 R^3 及び R^4 は酸素原子と一緒になつて4~6員の酸素環を形成してもよく R^5 は水素原子又は1~5個の炭素原子を有するアルキル基、 R^4 及び R^5 は同一でも異なつてもよく、それぞれ水素原子又は1~5個の炭素原子を有するアルキル基、 X は酸素原子、硫黄原子、基 >SO 又は >NH 、そして Ar は1~3個の置換基を有していてもよいフェニル基を意味する。

R^1 のためには、アルキル基、アルケニル基又はシクロアルキル基、例えばメチル基、エチル基、 n -もしくはイソプロピル基、 n -、イソ-もしくは二級ブチル基、 n -もしくはイソペンチル基、 n -ヘキシル基、 n -ヘプチル基、フリル基、メトフリル基、2-ブチニル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基又はシクロヘプチル基があげられる。

R^1 のための芳香族脂肪族残基は、例えばフェニル基、ビリジニル基、フリル基もしくはチエニル基を有するメチレン基、エチレン-1,2基又は

エチレン-1,1基であり、その炭素原子は1~4個の炭素原子を有するアルキル基、特にメチル基又はエチル基、1~4個の炭素原子を有するアルコキシ基、特にメトキシ基又はエトキシ基、ハロゲン原子例えば塩素原子又は臭素原子、ニトロ基、アミノ基、アルキル基中に1~4個の炭素原子を有するモノ-もしくはジアルキルアミノ基、特にジメチルアミノ基又はジエチルアミノ基、シアノ基及び/又はカルボキシル基の1又は2個により置換されていてもよい。

R¹及びR²が塩素原子と一緒になつて塩素環を形成する場合に、例えばピロリジニル基、ピペリジニル基及びホモピペリジニル基があげられる。

R³のためのアルキル基としては、特にメチル基及びエチル基があげられ、R⁴及びR⁵のためには、特に水素原子、メチル基、エチル基、n-もしくはイソプロピル基、n-、イソ-もしくは二級ブチル基又はn-もしくはイソペンチル基があげられる。

Arのための置換されたフェニル基としては、

例えば下記のものゝあけられる。1~4個の炭素原子を有するアルキル基、
炭素原子例えばメチル基又はエチル基、1~4個

の炭素原子を有するアルコキシ基例えばメトキシ基又はエトキシ基、ハロゲン原子例えば塩素原子、塩素原子又は臭素原子、ニトロ基、アミノ基、アルキル基中にそれぞれ1~4個の炭素原子を有するモノ-もしくはジアルキルアミノ基例えばジメチルアミノ基又はジエチルアミノ基の1~3個により置換されたフェニル基。

R⁶及びR⁷が水素原子を意味する重要な式1の化合物は、その式中R¹が1~5個の炭素原子を有するアルキル基、アリル基、フェニル基がメチル基、メトキシ基、カルボキシル基もしくは臭素原子により置換されていてもよいベンジル基、2-もしくは3-フリルメチル基又は2-もしくは3-チエニルメチル基を意味し、ここにチオフェン環は1個又は2個のメチル基、塩素原子もしくは臭素原子により、そしてフラン環は臭素原子もしくはメチル基により置換されていてもよく、R²が水素原子を意味し、R³及びR⁴が塩素原子と一緒になつてピロリジン環を形

成してもよく、R⁵が水素原子、メチル基又はエチル基、Xが硫黄原子、酸素原子、基>SO又は>NH、そしてArがメチル基、塩素原子もしくはメトキシ基により置換されていてもよいフェニル基を授けず化合物ならびにその治療上使用しうるアンモニウム塩、アルカリ金属塩又は酸付加塩である。

そのうちR¹がn-ブチル基、ベンジル基、3-チエニルメチル基、2-チエニルメチル基又は2-フリルメチル基、R²及びR³が水素原子、Xが硫黄原子、酸素原子又は基-NH-、そしてArがフェニル基又はp-クロルフェニル基を意味する化合物は特に好ましい。

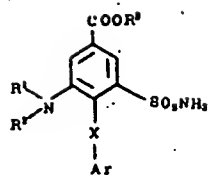
重要な式1の化合物はさらに、その式中R⁶がピロール環のα位におけるメチル基又はエチル基、R⁷がピロール環のβ位における1~4個の炭素原子を有するアルキル基、R⁸が2~5個の炭素原子を有するアルキル基、ベンジル基、2-もしくは3-チエニルメチル基又は2-もしくは3-フリルメチル基、R⁹及びR¹⁰が水素原子、Xが硫黄原子、酸素原子又は基>NH、そしてAr

がフェニル基を意味する化合物ならびにその治療上使用しうるアンモニウム塩又はアルカリ金属塩である。

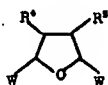
そのうち、R¹がn-ブチル基、ベンジル基、3-チエニルメチル基、2-チエニルメチル基、3-フリルメチル基又は2-フリルメチル基、R²及びR³が水素原子、R⁴がピロール環のα位におけるメチル基又はエチル基、R⁵がピロール環のβ位におけるメチル基、エチル基又はn-プロピル基、Xが硫黄原子、酸素原子又は基>NH、そしてArがフェニル基を意味する化合物ならびにその治療上使用しうるアンモニウム塩又はアルカリ金属塩である。

式1の化合物は、R¹が水素原子を意味する場合に常法によりそのアンモニウム塩又はアルカリ金属塩、特にナトリウム塩又はカリウム塩に導くことができる。本発明の対象はさらに薬理学上容認しうるその酸付加塩であり、酸付加塩は常法により製造されかつ使用される。

式1の化合物は、一般式



(式中 R¹、R²、R³、X 及び Ar は式 I の場合と同じ意味を有する) で表わされる化合物を、場合により溶剤中で無機酸又は有機のカルボン酸もしくはスルホン酸の存在下に、一般式



(式中 R⁴ 及び R⁵ は式 I の場合と同じ意味を有し、W は塩素原子、アルキル基中に 1~5 個の炭素原子を有するアルコキシ基又はアルキル基中に 1~5 個の炭素原子を有するアルカノイルオキシ基を意味する) で表わされる化合物又は一般式



例えばベンゾール、トルオール、エチルベンゾール、クロルベンゾール、ジクロルベンゾール、o-、m-もしくは p-キシロール、イソプロピルベンゾール、メチルナフタリン、脂肪族又は脂環族の炭化水素例えばリグロイン、石油エーテル、ヘプタン、ヘキサン、シクロヘキサン等又はこれらの混合物の中で、触媒量の無機酸、有機カルボン酸もしくはスルホン酸好ましくは p-トルオールスルホン酸の存在下に、40~200℃好ましくは 60~150℃の温度において常圧又は加圧下に反応させる。前記の溶剤のうち、シクロヘキサン及びトルオールが好ましい。

得られた式 I のエステルは専門家に公知の方法により酸に、その反対に得られた酸はエステルに変えることができる。同様に得られたテオエーテルは常法によりスルホキシドに変えられる。

式 II の出発化合物は公知であるか、あるいは例えばドイツ特許出願公開第 1964503 号及び同第 2419970 号各明細書に記載の方法に

特開 昭55-17382(6)

(式中 R⁴ 及び R⁵ は式 I の場合と同じ意味を有する) で表わされる化合物と普通の手段で反応させ、所望により得られたカルボン酸をエステルに、得られたエステルをカルボン酸に、得られたテオエーテルをスルホキシドに、そして/又は得られた式 I の化合物を治療上使用しうるアンモニウム塩、アルカリ金属塩又は酸付加塩に導くことによつて製造される。

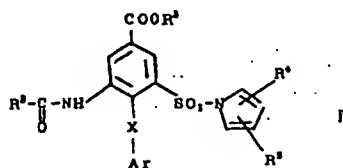
出発化合物 II において基 W は好ましくはメトキシ基、エトキシ基、アセトキシ基又はプロピオニルオキシ基である。特に好ましい出発化合物は、R⁴ 及び R⁵ が水素原子を意味する場合は 2,5-ジメトキシテトラヒドロフランである。

この反応は、例えば Synth. Commun. 第 3 巻 303 頁以下 (1973 年) 又はジャーナル・オブ・オーガニク・ケミストリー 第 27 巻 2466~2470 頁 (1962 年) に記載のようにして、好ましくは水酢酸又は水性水酢酸中で沸点まで加熱して行われる。

他の操作法においては、出発化合物 I 及び II もしくは IIa を、反応条件下で不活性な有機溶剤、

より製造することができる。

R⁴ が水素原子を意味し、そして R⁵ が塩素原子に対し α 位に基 CH₂ を有する (すなわち R⁵ は基 R⁵-CH₂- であり、ここに R⁵ は式 II の場合と同じ意味を有する) 本発明の式 I の化合物はさらに、一般式



(式中 R⁴ は 1~5 個の炭素原子を有するアルキル基、R⁵、R⁶、X 及び Ar は式 I の場合と同じ意味を有し、R⁶ は水素原子、1~7 個の炭素原子を有する置換されていてもよい脂肪族残基、2~7 個の炭素原子を有する不飽和アルキル基、フェニル基又は塩素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を有する 5 員又は 6 員の芳香族環状残基を意味し、ここにフェニル環又は環状残基は 1 個以上の置換基を有してもよく、あるいはフェニル基又は塩素原子、酸素原子もしくは硫黄原子

を有する5員又は6員の芳香環系塩酸残基により置換された1〜5個の炭素原子を有するアルキル基を意味し、ここにフェニル環又は複素環は1個以上の置換基を有していてもよい)で表わされるアシルアミノ化合物を、ルイス酸の存在下に水素化触媒を用いて自体公知の手段で還元し、所望により得られたエステルをけん化し、得られたチオエーテルをスルホキンドに、そして/又は得られた式Iの化合物を治療上使用できるアンモニウム塩、アルカリ金属塩又は酸付加塩に導くことによつて製造できる。

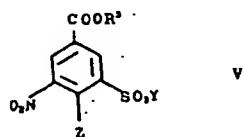
この方法により本発明の式Iの化合物のすべてを製造できるわけではない。R¹のための好ましい基は、メチル基、エチル基、n-プロピル基、n-ブチル基、フェニル基、1個のメトキシ基、臭素原子もしくはメチル基により置換されたフェニル基、環が場合により1個又は2個の塩素原子、臭素原子もしくはメチル基により置換された2-又は3-チエニル基あるいは環が場合により1個の臭素原子もしくはメチル基により置換された2-又は3-フリル基である。

「デル・ビローレ」、シュプリンガー出版社、1974年、324頁以下参照)行われることは重要である。

R¹が水素原子を意味する対応する式Iの環は、場合により得られたエステルを自体公知の手段でアルカリ性又は酸性でけん化することによつて得られる。加水分解は、水性溶媒中で等モル量の塩基好ましくは苛性ソーダ溶媒を用いて、20〜100℃の温度で行うことが好ましい。

式II及びIVの出発化合物のための中間生成物の製造、ならびに式III及びVの出発化合物の製造について下記に記載する。

一般式



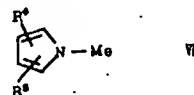
(式中Y及びZはハロゲン原子例えば臭素原子、塩素原子もしくは臭素原子を意味し、R¹は水素原子、アルカリ金属原子又は低級アルキル基特にメチル基もしくはエチル基を意味する)で表

特開 昭55-17382(7)
カルボニル基の還元は、例えばドイツ特許出願公開第2453548号明細書に記載の条件下で行うことができ、好ましくは不活性溶剤中で-20〜+100℃の温度において操作する。好ましい実施態様においては、ルイス酸としての塩化アルミニウム、四塩化チタン又は三氯化鉄又はその付加物例えば三氯化鉄エーテル)の存在下に溶剤としてのエーテル中で、ジボランを用いて反応を行う。

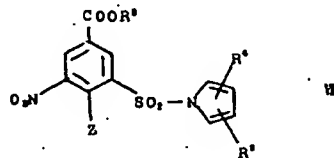
特に好ましい実施態様においては、還元すべき式IIの化合物を、三氯化鉄もしくはそのエーテルと一諸に溶剤としてのジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はエチレングリコールジメチルエーテルに溶解し、そして0〜40℃で水素化触媒ナトリウムを固体の形で又は適宜な溶剤中の懸濁液として添加することによりその場でジボランを生成させ、これにより還元を行う。

還元が、きわめて不安定なSO₃-N⁺化合物の分解なしに、かつビローレ化合物がルイス酸の存在下に副反応を受けずに(これは場合によつては予期されたはずである(「デュー・ヘーミ

わされる4-ハロゲン-3-ハロゲンスルホニル-5-ニトロ安息香酸ならびにそのアルカリ金属塩又は低級アルキルエステルを一般式



(式中Meは第I主族の金属原子を意味し、R²及びR³は式Iの場合と同じ意味を有する)で表わされるビローレと、反応条件下で不活性な溶剤中で-20〜+200℃の温度において反応させて、一般式



(式中R²及びZは式Vの場合と同じ意味を有する)で表わされる化合物を生成することができる。

Mo のための好適なアルカリ金属としては、リチウム、ナトリウム及びカリウムがあげられる。好適な溶剤は、例えばジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、ジエチレングリコールジメチルエーテル、テトラメチルエチレンジアミン及びトルオールである。式Ⅱのピロールは、自体公知の手段で「ディー・ヘミー・デム・ピローレ」、シュブリンガー出版社、ベルリン、1974年、169頁以下に記載の方法により、ピロールから反応条件下で不活性な溶剤、好ましくは化合物Ⅴとの反応に用いられるものと同じ溶剤の中で、アルカリ金属化合物と反応させることにより製造できる。好適な塩基は、例えばアルカリ金属アルコラート、アルカリ金属アミド、アルカリ金属水素化物、アルキルもしくはアリールアルカリ金属化合物ならびにアルカリ金属、例えばカリウム三級ブチラート、ナトリウムアミド、水素化ナトリウム、水素化カリウム、n-ブチルリチウム、

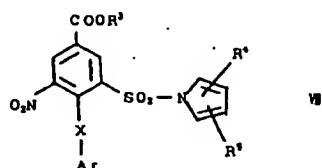
特開 昭53-17362(B)
n-ブチルナトリウム、ナトリウム及びカリウムである。

「テトラヘドロン・レターズ」オ1968巻1721頁の文献により公知のように、アリールスルホニルクロリドとピロールカリウムとの反応は、ベンゾール環が置換されていないかあるいはp位に+M効果を有する基、例えばハロゲン原子又は基CH₃Oを有する場合にしか行われない。p-ニトロ基の導入により収率は、ベンゾールスルホクロリドの場合の87%に比して26%に著しく低下する。従つてベンゾール環がニトロ基のほかにさらに電気陰性基を有する式Ⅴの化合物の反応が同様に希求する方向に進行することは、予想外でかつ予測できなかったことである。

好ましい実施態様においては、式Ⅱのピロールを溶剤としてのエーテル中で0~150℃の温度において式Ⅴの化合物と反応させる。Moがカリウムを意味する式Ⅴの化合物の反応を、テトラヒドロフラン中で0~80℃において、R¹がメチル基又はエチル基、Y及びZが塩素原

子を意味する式Ⅴの化合物と反応させることが特に好ましい。Moがカリウム原子を意味するピロール化合物Ⅱは、文献により公知の方法でピロールからカリウム元素を用いて、テトラヒドロフラン中の溶剤として製造され、そして単離することなしにさらに反応させる。

次の段階において、式Ⅱの化合物を式ArXH(式中Arは式Ⅱの場合と同じ意味を有し、Xは酸素原子、硫黄原子又は基>NHを意味する)の化合物と反応させて、一般式



(式中R¹、R²、R³、X及びArは前記の意味を有する)で表わされるN-スルホニルピロールを生成させる。

式ArXHの化合物としては、例えば下記のものを使用できる。チオフエノール、2-メチルチ

オフエノール、3-メチルチオフエノール、4-メチルチオフエノール、4-エチルチオフエノール、2-メトキシチオフエノール、3-メトキシチオフエノール、4-メトキシチオフエノール、4-エトキシチオフエノール、2-クロルチオフエノール、4-クロルチオフエノール、3,4-ジクロルチオフエノール、3-ジメチルアミノチオフエノール、4-ジメチルアミノチオフエノール、4-アミノチオフエノール、4-アセトアミノチオフエノール、フェノール、アニリン、ならびにチオフエノールと同様に置換されたフェノール類及びアニリン類。化合物ArXHに追加の機能性基、例えば更にOH、NH₂又はSHが存在する場合には、これらを例えばアシル化することにより普通の保護基で封鎖することができる。

この反応は溶剤を用いて又は用いないで行うことができるが、溶剤を用いることが特に有利である。有機溶剤、例えばエーテル及び三級アミド、特にテトラヒドロフラン、グリコールジメチルエーテル、ジメチルホルムアミド、N-

メチルピロリドン又はヘキサメチル環状トリアミドが特に適している。化合物 $ArXH$ は、そのままで塩基の存在下にあるいはそのアルカリ金属塩の形で用いられる。塩基としては、アルカリ金属の水酸化物、アルコラート、アミド及び水系化合物が用いられる。先にあげたように置換されていてもよいナオフェノール及びフェノールの置合体が特に重要である。

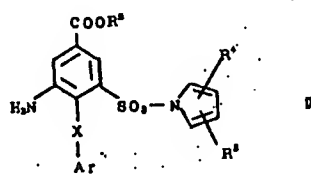
公知のように N -アシル化されたピロールはアルカリ性条件下できわめて分解しやすいので（「ディー・ヘミ・デル・ピローレ」、シュプリンガー出版社、1974年、324頁参照）、前記の条件下で N -スルホニルピロール基がそのままであることは予想できなかったことである。さらに本反応はすでに100℃以下で満足すべき速度で進行するので、基 X を基 XAr と交換するために100℃以上の温度（ドイツ特許公開第2518999号明細書では、類似化合物の反応のためにこの温度が推奨されている）を必要としないことは予想外であった。

式Ⅱの化合物の反応を、溶剤としてのエーテ

ル例えばテトラヒドロフラン中で0〜80℃の温度において行うことが特に有利である。その際特に化合物 $ArXH$ のナトリウム塩又はカリウム塩を用いるか、あるいはナトリウム-又はカリウムアルコラート例えばナトリウムメチラート又はカリウム三級ブチラートの存在下に反応を行う。

X が基 $>SO$ を意味する式Ⅱの化合物は、対応するナオフェノールから文献により公知の方法で、例えば H_2O_2 又は過酢酸を用いて酸化することにより得られる。

式Ⅱの化合物のニトロ基の置元により一般式



（式中 R^1, R^2, R^3, X 及び Ar は式Ⅱの場合と同じ意味を有する）で表わされる化合物を生成する反応は、自体公知の手段で接触水素化により

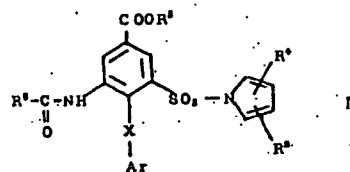
行われる。

接触還元は溶剤中で触媒、例えば適宜な担体材料上のパラジウム、白金又はランタニウム存在下に行われる。溶剤としては、好ましくは有機溶剤例えばメタノール、エタノール、酢酸エステル、テトラヒドロフラン、ジオキサン又はジメチルホルムアミドが用いられる。室温及び常圧において、あるいは高められた温度において場合によりオートクレーブ中で加圧下に水素化し、その際ピロール残基が水素化においてそのまま保持されるように条件が選ばれる。

文献によれば、置換基に電気陰性の置換基、例えばベンゾイル基又はエトキシカルボニル基を有するピロールは、温和な条件下で容易にピロリジン環に水素化される（JACS, 61巻1104頁1939年参照）。従つて式Ⅱの化合物の水素化がピロール環を保持しながら希望の式Ⅲの化合物に導くことは、予想外でかつ予期できなかったことである。

得られた式Ⅲのアミンを一般式 R^5COL （式中 R^5 は式Ⅱの場合と同じ意味を有し、 L はハロゲ

ン原子例えば塩素原子もしくは臭素原子あるいは活性エステル又は混成もしくは対称の無水物の残基を意味し、ここに最後の場合には L は基 $-CO-R^6$ を意味する）の化合物と反応させて、一般式



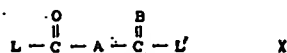
で表わされる化合物を生成することができる。

好ましいアシル化剤は、例えばアセチルクロリド、 n -酪酸クロリド、 α -酪酸無水物、プロピオンクロリド、 n -バレロイルクロリド、ベンゾイルクロリド、2-もしくは3-フランカルボン酸クロリド又は2-もしくは3-ナオフェニカルボン酸クロリドである。

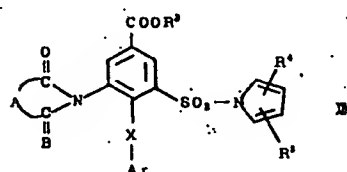
アシル化は自体公知の手段で行われるが、 N -スルホニルピロールⅡと化合物 R^5COL との反応が良好な収率で純粋な式Ⅲの化合物を与える

ことは予期できなかったことである。なぜならば公知のようにピロール類は同様にきわめて容易にアシル化することができ、分岐困難な混合物が生成することが予想されたはずだからである（「ザ・ケミストリー・オブ・ピロールズ」、アカデミー出版社、ニュー・ヨーク、1977年159頁以下及びジャーナル・オブ・ケミカル・ソサエティー、C、オ1970巻2563頁参照）。

R¹及びR²が酸素原子と一緒になつて環素環を形成する式Iの化合物は、類似化合物の合成についてドイツ特許出願公開オ2461601号明細書に記載されているようにして、式IIのアミンを一般式

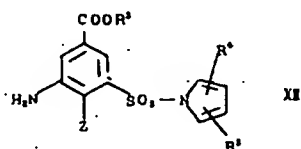


（式中Aは、1～5個の酸素原子を有する飽和又は不飽和の直鎖もしくは分岐状のアルキレン基、Bは酸素原子又はH₂、L及びL'は同一又は異なる脱離しうる基を意味し、ここにBが酸素原子である場合には、L及びL'はハロゲン原子特に

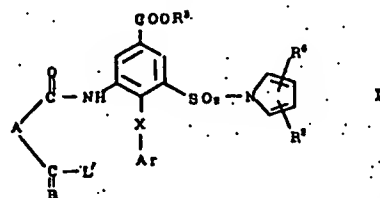


（式中R¹、R²、R³、X、Ar、A及びBは前記の意味を有する）で表わされる化合物に閉環させ、続いて式IVの化合物について先に記載したと同様に反応させることによつても得られる。前記の化合物IIのアシル化による化合物IVの生成の場合と同様に、この場合も希望の生成物IIIを純粋な形で単離できることは予想外のことである。

他の実施態様によれば、式IIIの化合物を一般式

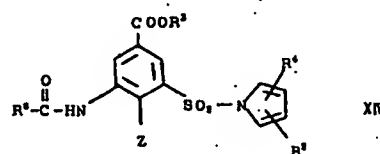


特開 昭55-17382(10)
塩素原子もしくは臭素原子、活性エステル残基又は高成無水物残基を意味するいはしとL'は一緒になつて1個の共通な酸素原子を形成し、一方BがH₂である場合には、Lは脱離の意味を有し、L'はハロゲン原子例えば塩素原子、臭素原子もしくは酸素原子又はスルホン酸エステル残基を意味してもよい）と、1段階であるいは一般式



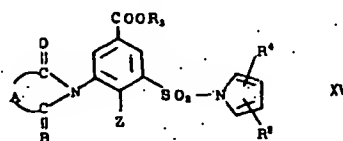
（式中R¹、R²、R³、X、Ar、A、B及びL'は前記の意味を有し、B=Oの場合はL'は基OHを意味してもよい）で表わされる中間生成物を単離したのち、加熱及び/又は塩基の添加により一般式

（式中R¹、R²、R³及びZは式IIIの場合と同じ意味を有する）で表わされる芳香族アミンに還元したのち、式R¹COLの化合物と反応させて一般式



（式中R¹、R²、R³及びR⁴は式IVの場合、そしてZは式IIIの場合と同じ意味を有する）で表わされる化合物となし、続いて化合物ArXHとの反応により式IVの化合物に変えることができる。

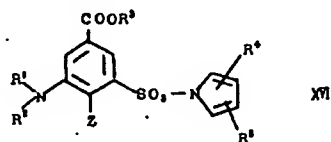
同様にして、アミンXIIIと化合物Xとの反応により一般式



(式中 R^1, R^2, R^3, A 及び B は式Ⅺの場合、そして Z は式Ⅸの場合と同じ意味を有する)で表わされる化合物を製造し、続いて化合物 $ArXH$ との反応により化合物Ⅻに導くことができ、化合物Ⅻは前記の方法により、 R^1 及び R^2 が窒素原子と一緒になつて複素環を形成する本発明の式Ⅰの化合物に変えられる。

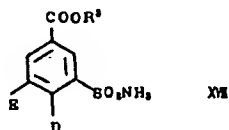
類似化合物の変化について先に述べたことは、これらの反応の条件ならびにその予想外の成果にも適合する。

さらに式Ⅻ及びⅩⅤの化合物を、化合物Ⅱから化合物Ⅰへの変化のための前記の方法により、水素化硼素を用いて還元して一般式



(式中 R^1 ないし R^3 は式Ⅰの場合、そして Z は式Ⅸの場合と同じ意味を有する)で表わされる化

A, B, X, Z 及び Ar は式Ⅰ、Ⅻ及びⅩⅤの場合と同じ意味を有する)で表わされる化合物は、一般式



(式中 R^1, D 及び B は前記の意味を有する)で表わされるスルホンアミド(ドイツ特許出願公開第1768607号、同第1964503号、同第2419970号及び同第2453548号各明細書参照)を前記の方法により式ⅡもしくはⅢの化合物と反応させることによつて製造できる。これらの新規化合物は、前記の種々の方法において中間生成物として使用することができる。

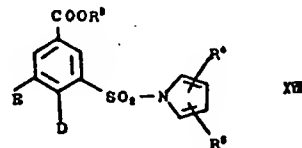
本発明の化合物は強い利尿作用により優れており、従つて種々の起腫の浮腫及び高血圧_Aの薬物療法に特に適している。本化合物は特に利尿剤として使用することができる。

スルホンアミド基を有する利尿剤はすでに公

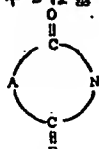
特開 昭55-17882(11)
合物にすることができる。


次いで式Ⅻの化合物から、化合物 $ArXH$ (式中 Ar 及び X は前記の意味を有する)との反応によつて式Ⅰの化合物を製造することができ、こうして得られた化合物Ⅰは、場合によりけん化又はエステル化され、スルホキシド及び/又はその治療上使用しうる塩に導かれる。

本発明方法の他の実施態様においては、一般式



(式中 D は基 Z 又は XAr 、 B は基 NO_2 、 R^3CONH-

又は A  $N-$ あるいは D が基 Z である場合は

B は基  $N-$ を意味し、ここに R^1, R^2, R^3, R^4 ,

知である。さらにこれらの化合物については、スルホンアミド基における2個のプロトンのうち1個を置換すると、効力が著しく低下しないしは効力がなくなることが知られている。これに対し本発明の化合物は予想外にも高い効力を有することを見出した。スルホンアミド化合物の利尿活性がアミド窒素_Aにおける置換により低下する事実は、例えばアルナイミツテルフオルジユング_A第25巻240頁以下(1975年)、ジャーナル・オブ・メディカル・ケミストリー_A第11巻970頁以下(1968年)、アナリーズ・オブ・ザ・ニュー・ヨーク・アカデミー・オブ・サイエンス_A第71巻328頁以下(1958年)、ハンドブーフ・デル・エクスペリメンテレン・ファルマコロジー_A第XXV巻268頁以下(1969年)などの文献から明らかである。

従つて本発明では、普通の試形剤又は希釈剤のほかに式Ⅰの化合物を有効物質として含有する治療剤又は製剤である。本治療剤は、専門家に自公知の方法により希望の投与法に依じて

得られる。

本発明の化合物は常法により経口投与又は静脈内投与することができる。投与量は患者の年齢、状態及び体重ならびに投与法に依存する。通常は1日当たりの有効物質の投与量は、経口投与の場合は約0.1~100mg/kg体重で、静脈内投与の場合は約0.05~10.0mg/kg体重である。しかし特別の場合に必要ならば、投与量を5~10倍に増加することができる。

新規化合物は、普通のガレキヌス投与形態において固体又は液状で、例えば錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、糖衣錠又は溶液剤として使用することができる。これらの製剤は常法により製造される。その含有有効物質を普通のガレキヌス補助剤例えばタルク、アラビアゴム、蔗糖、乳糖、澱粉、とうもろこし澱粉、ばれいし、_A粉、ステアリン酸マグネシウム、アルギン酸塩、トラガントゴム、カラゲニン塩、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、水性もしくは非水性の成形剤、湿潤剤、分散剤、乳化剤及び/又は保存剤を用いて加工することがで

セミド〔4-クロロ-N-(2-フリルメチル)-5-スルファモイル-アントラニル酸〕を用いた。

本発明の化合物は強い利尿作用により使われている。オ1表には、フロセミドと比較しうるNa⁺及びH₂Oの排泄の上昇を生ずる投与量_がが示されている。これによれば本物質はフロセミドよりも2.2倍(例9の化合物)ないし10倍(例114及び116の化合物)有効である。

フロセミドにおいては、投与後2時間と6時間との間でNa⁺排泄はもはや有意に上昇しない(1370から1530 μ val/kg)。これに対し例9及び15の化合物においては、さらに明らかな排泄の増加が認められる。従つて両化合物はフロセミドよりも高い活性のほか、長い作用期間を有する。

本発明の化合物は、Na⁺/K⁺の比に關しフロセミドよりも高い値を示す。これに薬物療法上望ましいNa⁺排泄の上昇對應ましくないK⁺排泄の増加の比率が良好であることを意味する。

マウスについての経口投与における致死量の

特開 昭55-17382(12)

きる(ザ・ファーマコロジカル・ペイジス・オブ・セラピューティクス参照)。こうして得られる製剤は、有効物質を一般に0.001~99重量%の量で含有する。

利尿作用の測定を体重10~15kgの雄ビーグル犬について行つた。

動物には試験開始前18時間は餌料を与えず、供試物質の投与の2時間_前に水20ml/kgを経口投与した。供試物質の投与はトラガントゴム懸濁液として経口的に行つた。就いて1時間の間隔でも回、水4ml/kgを投与した。

尿の採取はカテーテル挿入により2時間の間隔でも時間にわたり行つた。尿の容積(ml/kg)のほかNa⁺及びK⁺の排泄を分光により、ならびにCl⁻の排泄(μ val/kg)を電量分析により測定した。

急性毒性の測定のため、体重20~25gのNMRI系統マウスの群に供試物質を経口投与した。72時間の観察時間ののち、平均致死量(LD₅₀)を測定した。

比較物質としては、公知の利尿剤であるフロ

セミドは、本発明の化合物の毒性が小さいことを示している(オ1表参照)。これにより利尿有効量と致死量との間隔がより大きくなる。致死量は、フロセミドにおいては利尿有効量より2000倍大きく、例9の化合物においては2060倍、例15の化合物においては6840倍、例120の化合物においては10000倍以上、そして例114及び116の化合物においては21500倍以上、それぞれ利尿有効量より大きい。

例 1 殺 経口投与による利尿作用及び急性毒性

供試化合物	投与量 mg/kg	動物数	電解質及び水の排泄 (犬)										急性毒性(マウス)	
			2 時 間 値					6 時 間 値					動物数	LD ₅₀ mg/kg
			Na ⁺ μval/kg	K ⁺ μval/kg	Cl ⁻ μval/kg	H ₂ O ml/kg	Na ⁺ /K ⁺	Na ⁺ μval/kg	K ⁺ μval/kg	Cl ⁻ μval/kg	H ₂ O ml/kg	Na ⁺ /K ⁺		
対 照	—	60	66	67	81	93	1.0	212	184	238	27	1.2	—	—
例 9	0.464	6	1520	298	1940	27	5.1	2930	810	4200	56	3.6	50	957
例 15	0.215	6	1240	333	1520	23	3.7	1940	642	2440	45	3.0	40	1470
例 114	0.1	6	1410	295	1780	26	4.8	1640	442	2080	42	3.7	10	>2150 ²⁾
例 116	0.1	6	1150	271	1510	22	4.2	1560	473	2100	40	3.3	10	>2150 ²⁾
例 120	0.215	6	1260	227	1600	19	5.6	2050	527	2760	41	3.9	10	>2150 ¹⁾
フコセアミド	1.0	6	1370	449	1720	25	3.1	1530	620	1890	39	2.6	50	2000

1) 2150mg/g の投与により死亡動物なし。

2) 2150mg/g の投与により死亡動物は10匹のうち1匹。

本発明を下記例により説明するが、これにより限定されない。下記例の化合物は元素分析値のほかスペクトル法 (IR, NMR) によりその構造が確認された。

1 例 1～113 は、ピロール環が存在する限り R¹ 及び R² が水素原子を意味する化合物に関する。

一般的操作法：

(A) 水酢酸 1.5 ml、式 I の化合物 1 ミリモル及び 2,5-ジメトキシテトラヒドロフラン 1.5 ミリモルからの混合物を還元下に煮沸する。試料を採取して薄層クロマトグラフィーにより反応の終了を調べる。反応混合物を減圧下にほぼ乾固するまで蒸発濃縮し、残渣に水水約 20 ml を加える。析出した粗生成物を吸引ろ過して乾燥する。生成物が油状物の形で得られる場合には、水相を酢酸エステルで抽出する酢酸エステル相を飽和食塩溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に蒸発乾固する。粗生成物の純度に応じて、得られた式 I の化合物をエタノール又は酢酸エステル/n-ヘキサンから再結晶す

るか、あるいは溶出剤として塩化メチレン/酢酸エステルを用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより単離する。収率は 40～96 % である。








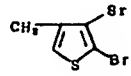

後附表中に示す例 1～27 の化合物は、この操作法により製造される。

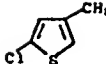
(B) トルオール 1.50 ml 中の式 II の化合物 10 ミリモル、2,5-ジメトキシテトラヒドロフラン 1.5 ミリモル及び p-トルオールスルホン酸 0.25 g からの混合物を、水分離器を取付けて還流下に煮沸する。試料を採取して薄層クロマトグラフィーにより反応の終了を調べる。次いで減圧下に蒸発乾固し、粗生成物の純度に応じて、得られた式 I の化合物をエタノール又は酢酸エステル/n-ヘキサンから再結晶するか、あるいは溶出剤として塩化メチレン/酢酸エステルを用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより単離する。

下記表中に示す例 1～27 の化合物は、この操作法により実用上同様の収率で得られる。

式 I の化合物: $R^1 = H$

例番号	R^1	R^2	X	Ar	融点 ($^{\circ}C$)	元素分析値 (%)						
						C	H	N	O	S	Cl	Br
1	C_6H_5	H	S	C_6H_5	182~185	計算値:	56.7	4.5	6.9	15.9	15.9	—
						実測値:	57.0	4.7	7.0	16.4	15.5	—
						$C_{11}H_{11}O_4S_2N_2$	M=402.5					
2	$CH_3CH_2CH_3$	H	S	"	181~182	計算値:	57.7	4.8	6.7	15.4	15.4	—
						実測値:	57.9	4.8	6.7	15.4	15.4	—
						$C_{10}H_{10}O_4S_2N_2$	M=416.5					
3	$CH_3CH=CH_2$	H	S	"	175~178	計算値:	57.9	4.4	6.8	15.4	15.5	—
						実測値:	58.2	4.4	6.6	15.6	15.2	—
						$C_{10}H_{10}O_4S_2N_2$	M=414.5					
4	$CH_3CH_2CH_2CH_3$	H	S	"	166~167	計算値:	58.6	5.1	6.5	14.9	14.9	—
						実測値:	58.8	5.0	6.6	15.2	14.7	—
						$C_{11}H_{11}O_4N_2S_2$	M=431					
5	$CH_3CH_2CH_2CH_3$	H	O	"	166~167	計算値:	60.8	5.4	6.8	19.3	7.7	—
						実測値:	61.0	5.7	6.8	19.2	7.6	—
						$C_{11}H_{11}O_5N_2S_2$	M=414.5					
6	$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_3$	H	S	"	179~182	計算値:	59.4	5.4	6.5	14.4	14.4	—
						実測値:	59.7	5.5	6.5	14.2	14.1	—
						$C_{12}H_{12}O_4N_2S_2$	M=444					
7	$\begin{array}{c} CH_3-CH_2 \\ \\ CH_3-CH_2 \end{array} N$	O	"	"	208~210	計算値:	61.2	4.9	6.8	19.4	7.8	—
						実測値:	61.1	5.1	6.7	19.3	7.7	—
						$C_{11}H_{11}O_4N_2S_2$	M=412					
8	$CH_3C_6H_5$	H	S	"	218~220	計算値:	62.1	4.5	6.0	13.8	13.8	—
						実測値:	62.1	4.4	6.1	13.6	13.4	—
						$C_{11}H_{11}O_4N_2S_2$	M=464.6					
9	"	H	O	"	90~91	計算値:	62.6	5.4	5.2	20.8	6.0	—
						実測値:	62.7	5.0	5.3	20.3	6.0	—
						$C_{12}H_{10}O_5N_2S_2 \cdot CH_3CO_2C_6H_5$	M=557.6					
10	"	H	SO	"	218~219	計算値:	60.0	4.2	5.8	16.6	13.3	—
						実測値:	59.8	4.5	5.8	16.8	13.2	—
						$C_{11}H_{11}O_5N_2S_2$	M=480.6					
11	"	H	S	p- $CH_3-C_6H_4$	212~215	計算値:	62.7	4.6	5.9	13.4	13.4	—
						実測値:	62.4	4.5	5.9	13.0	13.3	—
						$C_{11}H_{11}O_4N_2S_2$	M=478.6					

12		H	S	p-Cl-C ₆ H ₄	195~200	計算値: 57.8 実測値: 57.9 C ₇ H ₅ O ₂ N ₂ S ₂ Cl M=499	3.8 3.9 5.6 5.5	12.8 12.9 7.1 7.1	12.8 12.9 7.1 7.1	— — — —	— — — —
13		H	S	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄	193~196	計算値: 60.7 実測値: 60.8 C ₈ H ₉ O ₂ N ₂ S ₂ M=494.6	4.5 4.6 5.7 5.5	16.2 16.5 13.0 12.7	13.0 12.7 — —	— — — —	— — — —
14		H	S	C ₆ H ₅	192~194	計算値: 56.1 実測値: 56.0 C ₁₁ H ₁₁ O ₂ N ₂ S ₂ M=470.6	3.9 3.7 5.9 5.8	13.6 13.4 20.4 20.3	20.4 20.3 — —	— — — —	— — — —
15		H	O	"	174~176	計算値: 58.1 実測値: 58.3 C ₁₁ H ₁₁ QN ₂ S ₂ M=454.5	4.0 4.3 6.1 6.0	17.6 17.4 14.1 13.9	14.1 13.9 — —	— — — —	— — — —
16		H	S	p-Cl-C ₆ H ₄	212~214	計算値: 52.3 実測値: 51.9 C ₁₁ H ₁₁ O ₂ N ₂ S ₂ Cl M=505	3.4 3.5 5.5 5.4	12.6 12.4 19.0 18.7	19.0 18.7 7.0 7.5	— — — —	— — — —
17		H	S	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄	205~207	計算値: 57.0 実測値: 56.6 C ₁₁ H ₁₁ O ₂ N ₂ S ₂ M=485	4.1 4.2 5.7 5.7	13.2 13.2 19.8 19.2	19.8 19.2 — —	— — — —	— — — —
18		H	S	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄	191~192	計算値: 55.2 実測値: 55.2 C ₁₁ H ₁₁ O ₂ N ₂ S ₂ M=501	4.0 4.1 5.6 5.8	16.0 16.3 19.2 19.1	19.2 19.1 — —	— — — —	— — — —
19		H	O	C ₆ H ₅	229~230	計算値: 43.2 実測値: 43.6 C ₁₂ H ₁₁ O ₂ N ₂ S ₂ Br ₂ M=612	2.6 2.9 4.6 4.6	13.1 13.2 10.5 10.0	10.5 10.0 — —	26.1 25.4 — —	— — — —
20	p-Sr-C ₆ H ₄ -CH ₃	H	O	"	197~199	計算値: 54.7 実測値: 54.6 C ₁₁ H ₁₁ O ₂ N ₂ Br M=527	3.6 3.9 5.3 5.3	15.2 15.6 6.1 5.9	6.1 5.9 — —	15.1 15.1 — —	— — — —
21		H	S	"	203~204	計算値: 53.0 実測値: 53.2 C ₁₁ H ₁₁ QN ₂ S ₂ Br M=543	3.5 3.6 5.2 5.0	11.8 11.5 11.8 12.0	11.8 12.0 — —	14.7 14.5 — —	— — — —
22	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -CH ₃	H	S	"	207~208	計算値: 60.7 実測値: 60.6 C ₁₂ H ₁₁ O ₂ N ₂ S ₂ M=495	4.5 4.6 5.7 5.6	16.2 16.2 13.0 12.7	13.0 12.7 — —	— — — —	— — — —
23	p-Sr-C ₆ H ₄ -CH ₃	H	S	"	209~210	計算値: 53.0 実測値: 52.9 C ₁₁ H ₁₁ O ₂ N ₂ Br M=543.6	3.5 3.6 5.2 5.0	11.8 11.6 11.8 11.9	11.8 11.9 — —	14.7 14.5 — —	— — — —

24		H	S	"	186~187	計算値: 52.3 3.4 5.6 12.7 19.0 7.0 - 実測値: 52.1 3.5 5.6 12.8 18.8 7.3 - $C_{11}H_{11}O_2N_2S_2Cl$ M=505
25	p-CN-C ₆ H ₄ -CH ₃	H	S	"	118~120	計算値: 61.8 3.9 8.6 13.1 13.1 - - 実測値: 61.0 4.0 8.7 13.0 12.9 - - $C_{22}H_{15}O_2N_2S_2$ M=490
26	m-CH ₃ -C ₆ H ₄ -CH ₃	H	S	"	178~180	計算値: 62.7 4.6 5.9 13.4 13.4 - - 実測値: 62.6 4.6 5.9 13.8 13.1 - - $C_{21}H_{19}O_2N_2S_2$ M=479
27	p-CO ₂ H-C ₆ H ₄ -CH ₃	H	S	"	266~268	計算値: 59.0 4.0 5.5 18.8 12.6 - - 実測値: 59.2 4.3 5.6 18.9 12.3 - - $C_{21}H_{19}O_5N_2S_2$ M=509

例 28

下記の一般的操作法(ロ)により、例8の化合物をメチルエステルに導く。

(ロ) カルボン酸 0.2 モル及び濃厚なメタノール性塩酸 800 ml を約 24 時間 50℃ に加熱する。反応の終了を薄層クロマトグラフィーにより調べる。次いで減圧下に蒸留乾固し、メタノールからの再結晶により精製する。収率 70~95%。

例 28 の化合物:

融点 151~154℃

$C_{21}H_{21}O_2N_2S_2$ M=479

元素分析値:

	C	H	O	N	S
計算値(%)	62.7	4.6	13.3	5.8	13.4
実測値(%)	62.9	4.7	13.2	5.8	13.1

例 29~31

例 29~31 の化合物は下記の一般的操作法(ロ)により製造される。

(ロ) 式1のチオエーテル(R^1-H , $X-S$) 0.02 モル、水酢酸 20.0 ml 及び 30% 過酸化水素水 17.0 ml を室温で 2 時間攪拌する。次いで反応

混合物を氷水 1.8 上加え、沈殿した生成物を吸引ろ過し、乾燥したのちメタノールから再結晶する。収率 70~95%。

式1の化合物: R^1 及び R^2-H , $X-SO$

例番号	R^1	Ar	融点(℃)
29	$C_6H_5-CH_2-$	C_6H_5	218~219

元素分析値:

	C	H	O	N	S
計算値(%)	60.0	4.2	16.6	5.8	13.3
実測値(%)	59.8	4.5	16.8	5.8	13.2


$C_{26}H_{20}O_2N_2S_2$ M=480.6

30	$C_6H_5-CH_2-$	p-Cl-C ₆ H ₄	214~215
----	----------------	------------------------------------	---------

元素分析値:

	C	H	O	N	S	Cl
計算値(%)	56.0	3.7	15.5	5.4	12.4	6.9
実測値(%)	56.1	3.8	15.8	5.6	12.4	7.0

$C_{26}H_{19}O_2N_2S_2Cl$ M=515

31	 -CH ₂ -	p-CH ₃ -C ₆ H ₄	226~227
----	--	--	---------

元素分析値：

	C	H	O	N	S
計算値(%)	54.2	4.2	17.3	5.5	18.9
実測値(%)	54.7	4.3	17.4	5.7	18.7



例 3 2

式 I の化合物： $R^1=C_6H_5CH_2$ 、 $R^2=H$ 、

$R^3=C_6H_5$ 、 $X=SO_2$ 、

$Ar=p-Cl-C_6H_4$

例 3 0 からの遊離酸 4 g を無水エタノール 100 ml 及び濃硫酸 1 ml からの混合物中で 8 時間還流加熱する。次いでこの溶液を 50 ml に蒸発濃縮し、残留物を水 200 ml 上加える。沈殿した粗生成物を吸引ろ過し、水洗後ローヘキサンで洗滌して乾燥し、メタノール/塩化メチレンから再結晶する。収率 90 %

収量 3.6 g、融点 158 ~ 159 °C

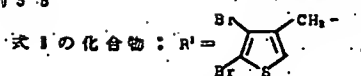


元素分析値：

	C	H	O	N	S	Cl
計算値(%)	57.5	4.3	14.7	5.2	11.8	6.5
実測値(%)	57.7	4.3	15.0	5.4	11.6	6.5

例 3 3

特開 昭 55-17382(17)



$R^2=H$ 、 $R^3=H$ 、 $X=O$ 、 $Ar=C_6H_5$

文献により公知の操作法 (ジャーナル・オブ・メダイカル・ケミストリー 14 巻 432 頁 1971 年参照) により、3-アミノ-4-フェノキシ-5-スルファモイル安息香酸を無水エタノール中で 4,5-ジブロム-3-ブロムメチル-チオフェンと反応させて、続いてけん化すると、前記の式 I の化合物が得られる。

融点 241 ~ 242 °C

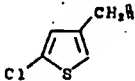


元素分析値：

	C	H	O	N	S
計算値(%)	58.4	2.5	14.2	5.0	11.4
実測値(%)	58.4	2.8	14.0	4.9	11.1

例 3 3 と同様にして、次表に示す例 3 4 ~ 3 9 の化合物が製造される。

式 I の化合物： R^1 及び $R^3=H$ 、 $Ar=C_6H_5$

例番号	R ¹	X	融点 (°C)	元 素 分 析 値 (%)					
				C	H	O	N	S	Cl
34	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -CH ₃	S	234~235	計算値：56.7	4.5	18.0	6.3	14.4	—
				実測値：56.8	4.8	18.3	6.4	14.4	—
				C ₂₁ H ₂₀ O ₂ N ₂ S ₂	M=445				
35	"	O	261~262	計算値：58.9	4.8	22.4	6.5	7.5	—
				実測値：58.7	5.0	22.7	6.5	7.4	—
				C ₂₁ H ₂₀ O ₂ N ₂ S	M=428.4				
36		S	224~225	計算値：47.5	3.3	14.1	6.6	21.1	7.8
				実測値：47.1	3.6	14.6	6.2	20.8	7.2
				C ₁₂ H ₁₀ O ₂ N ₂ S ₂ Cl	M=455				
37	"	O	261~262	計算値：49.3	3.4	18.2	6.4	14.6	8.1
				実測値：49.9	3.6	17.9	6.5	14.2	8.0
				C ₁₂ H ₁₀ O ₂ S ₂ N ₂ Cl	M=439				
38	p-Br-C ₆ H ₄ -CH ₃	O	289~291 (モノ Na 塩として)						
39	"	S	288~290 (モノ Na 塩として)						

文献により公知の操作法(ジャーナル・オブ・メディカル・ケミストリー第14巻452頁1971年)により、3-アミノ-4-フェノキシ(ならびに-フェニルチオもしくは-アニノ)-5-スルファモイル安息香酸と相当する置換された臭化ベンジルとを水相中で一定のpH値において反応させると、式Iの化合物が製造される。詳細なデータは例110~113に記載する。

例40

3-ベンジルアミノ-4-フェニルチオ-5-(ピロール-1-イル-スルホニル)-安息香酸メチルエステル

式Iの化合物: $R^1 = CH_3$, $X = S$, $Ar = C_6H_5$,



無水エチレングリコールジメチルエーテル17ml中の3-ベンゾイルアミノ-4-フェニルチオ-5-(ピロール-1-イル-スルホニル)-安息香酸メチルエステル2.0gの溶液に、三弗化砒素エーテラート1ml、次いで無水エチレングリコールジメチルエーテル15ml中の水素

特開 昭55-17382(18)

化砒素ナトリウム0.24gの懸濁液を滴加し、室温で攪拌する。少量の水で過剰の還元剤を分解し、水50mlの添加により生成物を沈殿させる。濾過し、水及びヘキサンで洗浄したのち、融点151~153℃の3-ベンジルアミノ-4-フェニルチオ-5-(ピロール-1-イル-スルホニル)-安息香酸メチルエステル1.8gが得られる。収率95%。






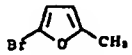
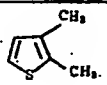
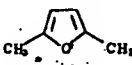
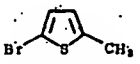
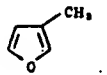
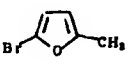

元素分析値:

	C	H	N	O	S
計算値%	62.7	4.6	5.8	13.3	13.4
実測値%	62.9	4.7	5.8	13.2	13.1

例40に記載の操作法と同様にして、例41~55の化合物が8.0~95%の収率で製造される。

式Iの化合物: $R^1 = H$, $R^2 = CH_3$, $Ar = C_6H_5$,

例番号	R^1	X	融点 (℃)	元素分析値(%)					
				C	H	O	N	S	Br
41	$C_6H_5CH_3$	NH	158~159	計算値: 65.1 実測値: 65.0 $C_{21}H_{21}O_4N_3S$	5.0 5.0	13.9 14.2	9.1 9.3	6.9 6.9	—
42		S	111~112	計算値: 61.2 実測値: 60.9 $C_{21}H_{21}O_4N_3S$	4.7 4.8	12.7 12.5	9.3 9.6	7.1 7.1	—
43	"	NH	129~130	計算値: 61.2 実測値: 60.9 $C_{21}H_{21}O_4N_3S$	4.7 4.7	12.7 12.9	9.3 9.3	7.1 7.0	—
44		S	116~119	計算値: 61.2 実測値: 60.9 $C_{21}H_{21}O_4N_3S$	4.7 4.7	12.7 12.9	9.3 9.3	7.1 7.0	—
45	"	NH	138~139	計算値: 61.2 実測値: 60.9 $C_{21}H_{21}O_4N_3S$	4.7 4.7	12.7 12.9	9.3 9.3	7.1 7.0	—

46		S	140~141	計算値: 57.0 実測値: 57.1 $C_{11}H_{10}O_4N_2S_2$	4.2 4.8 M=485	13.2 13.5	5.8 5.9	19.8 19.6	— —
47	"	NH	152~153	計算値: 59.1 実測値: 58.8 $C_{11}H_{11}O_4N_2S_2$	4.5 4.5 M=468	13.7 13.7	9.0 9.3	13.7 13.5	— —
48		O	150~151						
49	"	O	129~130	計算値: 50.5 実測値: 50.9 $C_{11}H_{10}O_4S_2Br$	3.5 3.9 M=547	14.6 14.5	5.1 5.1	11.7 11.7	14.6 14.5
50		O	108~110	計算値: 59.7 実測値: 59.5 $C_{11}H_{12}O_4N_2S_2$	4.6 4.8 M=482	13.6 13.6	5.8 5.7	13.5 12.9	— —
51		O	124~125	計算値: 61.8 実測値: 61.6 $C_{11}H_{12}O_4N_2S$	4.7 4.8 M=466	20.6 20.5	6.0 6.0	6.9 6.8	— —
52		S	141~142						
53		O	151~152	計算値: 61.0 実測値: 60.9 $C_{11}H_{10}O_4N_2S$	4.4 4.4 M=452	21.2 21.0	6.2 6.1	7.0 6.9	— —
54		NH	126~127	計算値: 52.1 実測値: 52.1 $C_{11}H_{10}O_4N_2SBr$	3.8 3.9 M=530	15.1 15.1	7.9 8.1	6.1 6.1	15.1 15.1
55		NH	149~150	計算値: 59.1 実測値: 59.0 $C_{11}H_{11}O_4N_2S_2$	4.5 4.7 M=468	13.7 13.5	9.0 9.2	13.7 13.5	— —

例 56

3-ベンジルアミノ-4-フェニルチオ-5-(ピロール-1-イル-スルホニル)-安息香酸

式 I の化合物: $R^1 = C_6H_5-CH_2$, $R^2 = H$, $R^3 = H$,

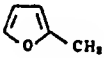

$Ar = C_6H_5$, $X = S$

エタノール 70 ml 中の 3-ベンジルアミノ-4-フェニルチオ-5-(ピロール-1-イル-スルホニル)-安息香酸 1.0 g の溶液に、水 30 ml 中の NaOH 0.083 g の溶液を加え、室温で 4 時間、次いで反応完結のため 40℃ で 1 時間攪拌する。エタノールを真空中で除去し、水相を希塩酸で酸性となし、生成物を分別し、酢酸エステルから再結晶すると、融点 218~220℃ の 3-ベンジルアミノ-4-フェニルチオ-5-(ピロール-1-イル-スルホニル)-安息香酸が得られる。収率 60%。


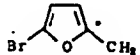
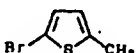
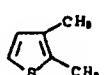



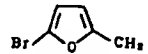

例 57~71

例 56 と同様にして、例 41~55 の化合物を $R^2 = H$, $R^3 = H$, $Ar = C_6H_5$ である式 I のカルボン酸に導く。その際 60~96% の収率が得られる。

式 I の化合物: R^2 及び $R^3 = H$, $Ar = C_6H_5$

例番号	R^1	X	融点 (°C)	元 素 分 析 値 (%)					
				C	H	O	N	S	Br
57	$C_6H_5CH_2$	NH	228~230	計算値: 64.4	4.7	14.3	9.4	7.2	—
				実測値: 64.6	4.8	14.5	9.0	7.2	—
				$C_{21}H_{21}O_2N_2S$ M=448					
58		S	184~185	計算値: 58.1	4.0	17.6	6.1	14.1	—
				実測値: 57.9	4.1	17.7	6.2	13.9	—
				$C_{12}H_{10}O_2N_2S_2$ M=454.5					
59	"	NH	186~187	計算値: 60.4	4.4	18.3	9.6	7.3	—
				実測値: 60.6	4.4	18.3	9.9	7.3	—
				$C_{22}H_{20}O_2N_2S$ M=457					
60		S	202~203	計算値: 58.1	4.0	17.6	6.1	14.1	—
				実測値: 57.9	4.1	18.0	6.3	13.8	—
				$C_{12}H_{10}O_2N_2S_2$ M=454.5					
61	"	NH	195~196	計算値: 60.4	4.4	18.3	9.6	7.3	—
				実測値: 60.3	4.6	18.6	9.9	7.2	—
				$C_{22}H_{20}O_2N_2S$ M=457					

特開 昭55-17382(21)

62		S	201~202	計算値: 56.2 実測値: 56.2 $C_{10}H_{10}O_2N_2S_2$ M=471	3.9	13.6	6.0	20.4	—
63	"	NH	205~206	計算値: 58.3 実測値: 58.3 $C_{10}H_{10}O_2N_2S_2$ M=454	3.9	13.7	6.0	19.8	—
64		O	169~170	計算値: 51.1 実測値: 52.4 $C_{10}H_{11}O_2N_2SBr$ M=517	3.3	18.6	5.4	6.2	15.4
65		O	190~191	計算値: 49.5 実測値: 50.7 $C_{11}H_{12}O_2N_2S_2Br$ M=533	3.2	15.0	5.3	12.0	15.0
66		O	189~190	計算値: 52.0 実測値: 52.1 $C_{10}H_{10}O_2N_2S_2$ M=468.5	4.3	17.1	6.0	13.7	—
67		O	167~168	計算値: 61.4 実測値: 61.1 $C_{10}H_{10}O_2N_2S$ M=452	4.7	21.1	6.1	7.2	—
68		S	202~203	計算値: 48.1 実測値: 48.1 $C_{10}H_{11}O_2N_2S_2Br$ M=549	3.1	11.7	5.1	17.5	14.5
69		O	166~167	計算値: 60.3 実測値: 60.2 $C_{10}H_{10}O_2N_2S$ M=438	4.1	21.9	6.4	7.3	—
70		NH	189~190	計算値: 50.3 実測値: 50.5 $C_{10}H_{11}O_2N_2SBr + 0.5H_2O$ M=525	3.6	16.7	8.0	6.1	15.2
71		NH	201~202	計算値: 58.3 実測値: 58.4 $C_{10}H_{10}O_2N_2S_2$ M=454	4.2	14.1	9.3	14.1	—

例 7 2

式 1 の化合物: $R^1 = \text{---CH}_2$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{H}$.

$X = \text{SO}$, $\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_5$

例 6 2 の化合物から出発し、一般的操作法 (d) と同様にして、前記の式 1 の化合物が得られる。収率 75%、融点 $199 \sim 201^\circ\text{C}$

$\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{N}_3\text{S}$

$M = 486.6$

元素分析値:

	C	H	O	N	S
計算値 (%)	54.3	3.7	16.4	5.7	12.7
実測値 (%)	54.1	3.8	16.6	5.7	12.3

例 7 3

3-ベンゾイルアミノ-4-フェニルチオ-5-(ピロール-1-イルスルホニル)-安息香酸メチルエステル

(d) 4-クロル-5-クロルスルホニル-3-ニトロ-安息香酸メチルエステル

式 V の化合物: Y 及び $Z = \text{Cl}$, $R^1 = \text{CH}_3$

4-クロル-5-クロルスルホニル-3-ニトロ安息香酸 (ジャーナル・オブ・メディカル ケミストリー 第 13 巻 1071 頁 1970 年

3-ニトロ-安息香酸メチルエステル 6.2 g の溶液を 30~60 分間に滴加し、室温で 1 夜攪拌する。続いて真空中で 30~35°C において大部分の溶剤を除去し、残査に水を加え、酢酸エステルで 2 回抽出する。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥したのち、活性炭と共に煮沸し、ろ過する。母液を真空中で蒸発濃縮すると生成物が沈殿し、ろ過により融点 $136 \sim 137^\circ\text{C}$ の 4-クロル-3-ニトロ-5-(ピロール-1-イルスルホニル)-安息香酸メチルエステルが得られる。収率 70%。

$\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S}$

$M = 345$

元素分析値:

	C	H	Cl	N	O	S
計算値 (%)	41.8	2.6	10.2	8.1	27.8	9.3
実測値 (%)	42.0	2.8	10.0	8.3	27.4	9.7

(c) 3-ニトロ-4-フェニルチオ-5-(ピロール-1-イルスルホニル)-安息香酸メチルエステル

式 V の化合物: $R^1 = \text{CH}_3$, $X = \text{S}$, $\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_5$

無水 THF 440 ml 中のナトリウムメチラート

特開 昭 55-17382 (22)

参照). 50 g を濃厚なメタノール性 HCl 溶液 600 ml 中で室温で 1 夜攪拌する。真空中で 100 ml に蒸発濃縮したのち、沈殿した生成物をろ別し、エーテルで数回洗浄すると、融点 $92 \sim 94^\circ\text{C}$ の 4-クロル-5-クロルスルホニル-3-ニトロ-安息香酸メチルエステルが得られる。収率 78%。

$\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NO}_5\text{S}$

$M = 514$

元素分析値:

	C	H	Cl	N	O	S
計算値 (%)	50.6	1.6	22.5	4.4	30.6	10.2
実測値 (%)	50.7	1.9	22.2	4.4	30.9	10.0

(d) 4-クロル-3-ニトロ-5-(ピロール-1-イルスルホニル)-安息香酸メチルエステル

式 V の化合物: $Z = \text{Cl}$, $R^1 = \text{CH}_3$

無水テトラヒドロフラン (THF) 1 g に金属カリウム 10 g、次いで THF 50 ml 中のピロール 2.1 ml の溶液を加え、カリウムが消失するまで還流煮沸する。室温に冷却したのち、THF 500 ml 中の 4-クロル-5-クロルスルホニル

13 g の懸濁液を攪拌下に窒素雰囲気中で、無水 THF 1000 ml 中のチオフェノール 2.45 ml の溶液に加える。続いて無水 THF 220 ml 中の 4-クロル-3-ニトロ-5-(ピロール-1-イルスルホニル)-安息香酸メチルエステル 7.2 g を滴加し、薄層クロマトグラフィーにより反応の終了が確認されるまで室温で攪拌する。回転蒸発器で溶剤を除去したのち、残査をヘキサンで数回抽出し、次いで酢酸エステル/メタノールから再結晶すると、融点 $153 \sim 154^\circ\text{C}$ の 3-ニトロ-4-フェニルチオ-5-(ピロール-1-イルスルホニル)-安息香酸メチルエステルが得られる。収率 45%。

$\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$

$M = 418$

元素分析値:

	C	H	N	O	S
計算値 (%)	51.6	3.3	6.6	22.9	15.3
実測値 (%)	51.7	3.6	6.8	22.7	14.9

(d) 3-アミノ-4-フェニルチオ-5-(ピロール-1-イルスルホニル)-安息香酸メチルエステル

式Ⅱの化合物： $R^1=CH_3$, $X=S$, $Ar=C_6H_5$

3-ニトロ-4-フエニルチオ-5-(ピロール-1-イル-スルホニル)-安息香酸メチルエステル2.0gを、酢酸エステル1g中で、^{活性}ラジウム炭素2gの存在下に室温で40~50℃で水素化する。固形物を除去し、濾液を真空中で蒸発濃縮したのち、残渣を塩化メチレンを用いてシリカゲルクロマトグラフィーにより処理する。生成物を含む分画から溶剤を除去し、残渣をメタノールから再結晶すると、融点118~119℃の3-アミノ-4-フエニルチオ-5-(ピロール-1-イル-スルホニル)-安息香酸メチルエステルが得られる。収率80%。

$C_{18}H_{18}N_2O_4S_2$ $M=388.6$

元素分析値：

	C	H	N	O	S
計算値(%)	55.6	4.1	7.2	16.5	16.5
実測値(%)	55.7	3.9	7.2	16.8	16.3

(a) 3-ベンゾイルアミノ-4-フエニルチオ-5-(ピロール-1-イル-スルホニル)-安

息香酸メチルエステル

式Ⅱの化合物： $R^1=CH_3$, $X=S$, $Ar=C_6H_5$, $R^2=C_6H_5$

無水ジオキサン25mlに溶解した3-アミノ-4-フエニルチオ-5-(ピロール-1-イル-スルホニル)-安息香酸メチルエステル5gに、ピリジン14mlとアセトン50ml中の^のベンゾイルクロリド7.2gの溶液を加え、室温で、次いで40℃で攪拌する。溶剤を真空中で除去し、残渣を塩化メチレンに溶解し、希炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄する。硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶剤を回転蒸発器で除去し、メタノール/塩化メチレンから再結晶すると、融点210~211℃の3-ベンゾイルアミノ-4-フエニルチオ-5-(ピロール-1-イル-スルホニル)-安息香酸メチルエステルが得られる。収率59%。

$C_{28}H_{26}N_2O_4S_2$ $M=492.6$




元素分析値：

	C	H	N	O	S
計算値(%)	61.0	4.1	5.7	16.2	13.0
実測値(%)	61.2	4.4	5.8	16.3	12.8

例74~76

例73の操作法(a)と同様にして、式Ⅱの化合物($R^1=CH_3$, $Ar=C_6H_5$)から次表に示す化合物が製造される。その収率5.5~9.3%の収率が得られる。

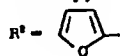
式IIの化合物: $R^1 = CH_3$, $Ar = C_6H_5$

例番号	R^1	X	融点(°C)	元素分析値(%)				
				C	H	O	N	S
74	C_6H_5	NH	191~192	計算値: 63.1 実測値: 63.0 $C_{23}H_{21}O_3N_2S$	4.5 4.4	16.8 16.7 M=476	8.8 8.9	6.7 6.7
75		S	165~167	計算値: 57.2 実測値: 57.5 $C_{18}H_{16}O_3N_2S_2$	3.7 3.8	19.9 19.6 M=482.5	5.8 5.7	13.3 13.1
76	"	NH	182~183	計算値: 59.3 実測値: 59.1 $C_{19}H_{17}O_3N_2S$	4.1 4.2	20.6 20.1 M=465	9.0 9.2	6.9 6.9
77		NH	193~194	計算値: 57.4 実測値: 57.0 $C_{18}H_{16}O_3N_2S_2$	4.0 4.1	16.6 16.8 M=482	8.7 8.9	13.3 13.1
78		O	224~225	計算値: 54.8 実測値: 54.4 $C_{18}H_{16}O_4N_2S$	3.9 3.9	26.9 26.8 M=416	6.7 6.8	7.7 7.6

例7~9

3-(2-フルフロイルアミノ)-4-フェニルチオ-5-(ピロール-1-イル-スルホン)-安息香酸メチルエステル

式IIの化合物: $R^1 = CH_3$, $X = S$, $Ar = C_6H_5$,



無水ジオキササン2.5ml中の3-アミノ-4-フェニルチオ-5-(ピロール-1-イル-スルホン)-安息香酸メチルエステル5g及びN,N-ジメチルアニリン1.4mlの溶液に、ジオキササン3.0mlに溶解した2-フルフロイルクロイド3.4gを滴加する。室温で3~8時間攪拌したのち真空中で蒸発濃縮し、残渣を塩化メチレンに溶解し、有機相を水及び希硫酸水素ナトリウムで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、回転蒸発器で溶剤を除去する。塩化メチレン/エタノールから再結晶したのち、融点165~167°Cの3-(2-フルフロイルアミノ)-4-フェニルチオ-5-(ピロール-1-イル-スルホン)-安息香酸メチルエステルが得





られる。収率87%

例80~84

例79の操作法と同様にして、式IIの化合物($R^1 = CH_3$, $Ar = C_6H_5$)の化合物から次表に示す化合物が75~96%の収率で得られる。

式Ⅶの化合物： $R^1 = CH_3$, $Ar = C_6H_5$

特開 昭55-17382(25)

例番号	R^1	X	融点(℃)	元素分析値(%)					
					C	H	O	N	S Br
80		S	196~197	計算値	55.4	3.6	16.0	5.6	19.3
				実測値	55.3	3.7	15.8	5.6	18.9
				$C_{13}H_{11}N_2O_2S_2$	M=499				
81	"	NH	185~186	計算値	57.4	4.0	16.6	8.7	13.3
				実測値	57.3	3.9	16.6	9.0	13.2
				$C_{13}H_{11}O_2N_2S_2$	M=482				
82		NH	160~161	計算値	59.8	4.1	20.6	9.0	6.9
				実測値	59.0	4.1	20.3	9.1	6.8
				$C_{12}H_{10}N_2O_4S$	M=465.6				
83		S	187~188	計算値	47.8	3.0	13.8	4.9	16.7
				実測値	48.1	3.3	13.8	4.9	16.4
				$C_{10}H_{11}O_2N_2S_2Br$	M=577				
84		NH	177~178	計算値	50.7	3.3	17.6	7.7	5.9
				実測値	50.6	3.5	17.0	7.8	5.8
				$C_{12}H_{11}O_2N_2SBr$	M=544				

例 8 5

3-ベンゾイルアミノ-4-フェニルチオ-5-(ピロール-1-イル-スルホニル)-安息香酸メチルエステル

(4) 3-アミノ-4-クロル-5-(ピロール-1-イル-スルホニル)-安息香酸メチルエステル
式Ⅶの化合物： $R^1 = H$, $Z = Cl$

酢酸エステル 800 mg 中の 4-クロル-3-ニトロ-5-(ピロール-1-イル-スルホニル)-安息香酸メチルエステル (例 73b 参照) 55 g の溶液を、パラジウム/活性炭 (Pd 10%) 5.0 g の存在下に 20~40℃ で水素の吸収が終了するまで水素化する(約 7 時間)。触媒を除去したのち溶液から溶剤を除去し、残渣を酢酸エステル/メタノール (9/1) から再結晶すると、融点 178~181℃ の 3-アミノ-4-クロル-5-(ピロール-1-イル-スルホニル)-安息香酸メチルエステルが得られる。収率 70%。

$C_{13}H_{11}N_2O_4SCl$ M=314.75

元素分析値：

	C	H	N	O	S	Cl
計算値(%)	45.8	3.5	8.9	20.3	10.2	11.3
実測値(%)	45.3	3.4	8.9	20.8	9.9	11.2

(4) 3-ベンゾイルアミノ-4-クロル-5-(ピロール-1-イル-スルホニル)-安息香酸メチルエステル

式Ⅶの化合物： $R^1 = CH_3$, $Z = Cl$, $R^2 = C_6H_5$

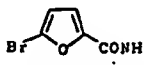
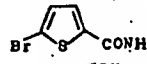
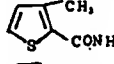
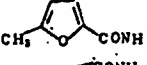
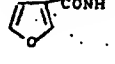
無水ジオキササン 64 ml 中の 3-アミノ-4-クロル-5-(ピロール-1-イル-スルホニル)-安息香酸メチルエステル 10.0 g の溶液にピリジン 3.2 ml を加え、続いてアセトン 64 ml 中のベンゾイルクロリド 8.9 g の溶液を室温で滴加する。室温で 1 夜攪拌し、真空中で蒸発濃縮し、残渣を酢酸エステルに溶解する。2 回洗浄したのち有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、回転蒸発器で溶剤を除去する。メタノールから再結晶したのち、融点 181~182℃ の 3-ベンゾイルアミノ-4-クロル-5-(ピロール-1-イル-スルホニル)-安息香酸メチルエステルが得られる。収率 61%。

$C_{13}H_{13}ClN_2O_4S$ M=418.9

元素分析値：

	C	H	Cl	N	S
計算値(%)	54.4	3.6	8.5	6.7	7.7
実測値(%)	54.3	3.4	8.5	7.0	7.7

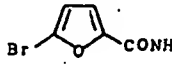
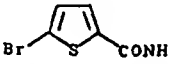
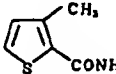
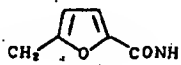
式 XII の化合物

例番号	R ¹	D	E	一般的 操作法	融点 (°C)
89	H	Cl	NO ₂	A	233~225
90	H	"	"	B	"
91	CH ₃	"	"	A	138~140
92	H	SC ₆ H ₅	"	B	241~243
93	H	NHC ₆ H ₅	"	B	264~267
94	CH ₃	Cl	C ₆ H ₅ CONH	A	182~183
95	H	OC ₆ H ₅	NO ₂	A	180~182
96	CH ₃	"		A	201~202
97	"	"		A	206~208
98	"	"		A	206~208
99	"	"		A	199~201
100	"	"		A	189~190

例 101~104

例 96~99 のための次表に示す出発化合物は、3-アミノ-4-フェノキシ-5-スルファモイル-安息香酸メチルエステルから、例 79 の操作法と同様にしてアシル化することにより 70~93% の収率で得られる。

式 VII の化合物 : $R^2 = CH_3$, $D = OC_2H_5$

例番号	E	融点 (°C)	元 素 分 析 値 (%)					
			C	H	O	N	S	Br
101		241~243	計算値 : 46.1	3.0	22.6	5.7	6.5	16.1
			実測値 : 46.7	3.5	23.3	5.5	5.9	15.0
			$C_{10}H_{11}O_7N_2SBr$		$M=495$			
102		236~237	計算値 : 44.6	3.0	18.8	5.5	12.5	15.6
			実測値 : 45.7	3.6	20.0	5.2	11.4	14.6
			$C_{10}H_{12}O_5N_2S_2Br$		$M=511$			
103		221~222	計算値 : 53.8	4.0	21.5	6.3	14.3	—
			実測値 : 53.6	4.0	22.1	6.4	14.0	—
			$C_{20}H_{13}O_6N_2S_2$		$M=446$			
104		208~209	計算値 : 55.8	4.2	26.0	6.5	7.5	—
			実測値 : 55.9	4.9	26.8	6.2	6.9	—
			$C_{20}H_{18}O_7N_2S$		$M=430$			

次表に示す例 105 ~ 109 の化合物は、一般的操作法により得られ、その際例 105 ~ 107 においては式 XII の化合物 ($R^2 = H$) から、例 108 及び 109 においては式 III の化合物 ($R^2 = H$) から出発する。収率 80 ~ 95 %。

式 XII の化合物 : $R^2 = CH_3$

例番号	E	O	融点 (°C)
105	NO_2	Cl	138~140
106	"	SC_2H_5	154~157
107	"	NHC_2H_5	135~136
108	NH_2	SC_2H_5	118~119
109	"	NHC_2H_5	144~146

式 I の化合物：R¹ 及び R² = H

例番号	R ¹	X	Ar	融点 (°C)	元 素 分 析 値 (%)					
					C	H	O	S	N	Br
110	o-Br-C ₆ H ₄ -CH ₂	S	C ₆ H ₅	223~225	計算値：48.7	3.5	13.0	13.0	5.7	16.2
					実測値：48.5	3.7	13.2	12.8	5.8	16.3
					C ₂₀ H ₁₇ O ₂ N ₂ S ₂ Br					
111	p-CN-C ₆ H ₄ -CH ₂	S	"	270~272	計算値：57.4	3.9	14.6	14.5	9.6	—
					実測値：57.3	4.0	15.0	14.4	10.0	—
					C ₂₁ H ₁₇ O ₂ N ₂ S ₂					
112	p-CO ₂ H-C ₆ H ₄ -CH ₂	S	"	303~304	計算値：55.0	3.9	20.9	13.9	6.1	—
					実測値：54.8	4.2	21.1	13.7	6.2	—
					C ₂₁ H ₁₅ O ₂ N ₂ S ₂					
113	m-CH ₃ -C ₆ H ₄ -CH ₂	S	"	211~212	計算値：58.8	4.7	14.9	14.9	6.5	—
					実測値：58.8	4.7	15.0	14.7	6.8	—
					C ₂₁ H ₁₉ O ₂ N ₂ S ₂					

例 3.3、3.6 及び 3.7 において使用されたハロゲン化チオフエンは下記のようにして得られる。

例 0-1

内容 2.8 のフラスコにイソプロパノール 300 ml、水 300 ml 及び 2,3-ジクロールチオフエン-4-アルデヒド 200 g を装入し、NaBH₄ 1.6 g を少量ずつ 45 分間に加える。反応は発熱反応であり、冷却下に 35~40°C で行う。続いて 2 相混合物をこの温度で 30 分間攪拌し、水 300 ml 及び CH₂Cl₂ 500 ml を加える。相分離したのち水相を CH₂Cl₂ 250 ml で 2 回抽出し、有機相を水 250 ml で洗浄し、蒸発濃縮する。油状残査をシクロヘキササンに移すと、これから融点 63~65°C の 2,3-ジクロール-4-ヒドロキシメチルチオフエン 182 g (理論値の 87.3%) が結晶状で得られる。

例 0-2

例 0-1 と同様にして、イソプロパノール 200 ml 及び水 200 ml 中の 2-クロールチオフエン-4-アルデヒド $\frac{124g}{124g}$ を NaBH₄ 1.2 g を用いて

還元し、仕上げ処理する。反応生成物を蒸留により精製すると、2-クロール-4-ヒドロキシメチルチオフエンが初留から 20 g、後留から 83 g 得られ、すなわち収率は理論値の 77% である。沸点 67~69°C / 0.3 mm Hg。

例 1-3

例 0-1 と同様にして、下記の化合物が製造される。

2-ブロム-4-ヒドロキシメチルチオフエン、沸点 86~88°C / 0.4 mm Hg、収率 91%。

2,3-ジブロム-4-ヒドロキシメチルチオフエン、融点 79~82°C、収率 83%。

例 1-4

内容 1.8 のフラスコに 2,3-ジクロール-4-ヒドロキシメチルチオフエン 5.4 g 及び CHCl₃ 450 ml の混合物を装入し、0°C に冷却し、0~5°C で 1 時間 PBr₃ 2.71 g 及び CHCl₃ 50 ml の混合物を添加する。溶液を 1 時間攪拌し、次いで氷上加える。有機相を分離したのち少量のエーテルで 2 回抽出する。有機相を減圧下

に蒸発濃縮し、残渣を少量のトリエチルアミンと共に58～60℃/0.1mmHgで蒸留する。

同様にして下記のブロムノチルチオフェン類が製造される。

2-ブロム-4-ブロムノチルチオフェン、沸点88～90℃/0.7mmHg、収率55%。

2-クロル-4-ブロムノチルチオフェン、沸点61～62℃/0.4mmHg、収率75%。

2,3-ジブロム-4-ブロムノチルチオフェン、粗生成物として収率96%。

Ⅱ 下記の例114～131は、R¹及びR²が低級アルキル基を意味する化合物に関する。

一般的操作法

(A)式Ⅰの化合物：R¹=H、R²=アルキル基

硫酸トルオール200ml中の式Ⅱの化合物(R¹=H、R²=アルキル基)0.02モル、p-トルオールスルホン酸0.15g及び式Ⅲaの化合物0.06モルからの混合物を、水分離器を取付けて還流下に煮沸する。試料を採取して薄層クロマトグラフィーにより反応の終了を調べる。反応の進行に応じて10～20時間後にそれぞれ式

Ⅲaの化合物0.03モルを新たに加える。全反応時間は0.4～1.5日間である。式Ⅱの出発化合物(R¹=H、R²=アルキル基)が薄層クロマトグラフィーによりもはや検出されなくなつたのち、反応混合物を減圧下に蒸発乾固する。粗生成物の純度に応じて、得られた式Ⅰの化合物(R¹=H、R²=アルキル基)をメタノール/塩化メチレンもしくはアセトンから再結晶するか、あるいは溶出剤として塩化メチレンを用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより単離する。収率は50～95%である。

(B)式Ⅰの化合物：R¹=H、R²=H


エタノール250ml中の式Ⅰの化合物(R¹=H、R²=アルキル基)10ミリモルの溶液に、水140ml中の水酸化ナトリウム11ミリモルの溶液を加え、反応混合物を3時間還流煮沸する。次いでアルコールを留去し、水性残渣を2N-塩酸でpH1にする。沈殿した式Ⅰの生成物(R¹=H)を吸引ろ過して乾燥する。収率95～99%。

下記の例114～131の化合物は、これらの操作法ⅡA及びⅡBにより製造される。

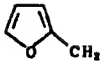
式Ⅰの化合物：R¹及びR²=H、Ar=C₆H₄

例番号	R ¹	α-R ²	α-R ³	X	融点(℃)	元素分析値(%)				
						C	H	O	N	S
114		C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	O	189～190	計算値：61.2	5.1	15.7	5.5	12.6
						実測値：61.5	5.3	15.6	5.5	12.1
						C ₂₂ H ₂₀ O ₂ N ₂ S ₂ M=511				
115	"	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	O	170～173	計算値：61.2	5.1	15.7	5.5	12.6
						実測値：60.9	5.0	15.7	5.4	12.2
						C ₂₂ H ₂₂ O ₂ N ₂ S ₂ M=511				
116	"	"	C ₂ H ₅	O	200～201	計算値：60.5	4.9	16.1	5.6	12.6
						実測値：60.5	5.0	16.1	5.9	12.7
						C ₂₂ H ₂₀ O ₂ N ₂ S ₂ M=497				
117	"	"	CH ₃	S	187～189	計算値：57.8	4.5	12.8	5.6	19.3
						実測値：57.6	4.5	13.1	5.7	18.6
						C ₂₁ H ₂₀ O ₂ N ₂ S ₂ M=498.6				
118	"	"	"	O	200～201	計算値：59.7	4.6	16.6	5.8	13.3
						実測値：59.7	4.6	16.5	6.0	13.2
						C ₂₁ H ₂₂ O ₂ N ₂ S ₂ M=483				

特開 昭55-17382(31)

119	"	"	C ₂ H ₂	S	200~202	計算値: 58.6 実測値: 59.0 C ₁₂ H ₁₄ O ₄ N ₂ S ₂	4.7 4.9 M=513	12.5 12.5	5.5 5.4	18.6 18.2
120	"	"	CH ₃	NH	225~226	計算値: 59.9 実測値: 59.7 C ₁₄ H ₂₂ O ₄ N ₂ S ₂	4.8 5.0 M=482	13.3 13.1	8.7 8.9	13.3 13.5
121	C ₆ H ₅ -CH ₂	"	"	S	221~223	計算値: 63.4 実測値: 63.5 C ₁₂ H ₁₄ O ₄ N ₂ S ₂	4.9 5.0 M=492.6	13.0 13.0	5.7 5.7	13.0 12.0
122	"	"	"	O	159~160	計算値: 65.5 実測値: 65.6 C ₁₂ H ₁₄ O ₄ N ₂ S	5.1 5.1 M=477	16.8 16.7	5.9 6.0	6.7 6.7
123	"	"	"	NH	220~222	計算値: 65.7 実測値: 65.7 C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₄ S	5.3 5.2 M=476	13.5 13.4	8.8 9.0	6.7 6.6
124	"	"	C ₂ H ₅	NH	178~180	計算値: 66.4 実測値: 65.7 C ₁₇ H ₂₄ O ₄ N ₂ S	5.4 5.7 M=489	13.1 13.3	8.6 8.6	6.6 6.2
125	"	"	"	S	194~196	計算値: 64.0 実測値: 64.1 C ₁₂ H ₁₂ O ₄ N ₂ S ₂	5.2 5.5 M=507	12.6 12.7	5.5 5.6	12.7 12.3
126	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	"	CH ₂	O	160~162	計算値: 62.4 実測値: 62.4 C ₁₁ H ₁₂ O ₄ N ₂ S	5.9 5.8 M=443	18.1 18.2	6.3 6.3	7.2 7.2
127	"	"	"	S	146	計算値: 60.2 実測値: 59.4 C ₁₁ H ₁₂ O ₄ N ₂ S ₂	5.7 5.8 M=459	14.0 15.0	6.1 6.1	14.0 13.5
128		"	"	S	201	計算値: 57.8 実測値: 57.6 C ₁₀ H ₁₂ O ₄ N ₂ S ₂	4.5 4.6 M=499	12.8 13.1	5.6 5.7	19.3 18.6
129	"	"	"	O	184~186	計算値: 59.7 実測値: 59.5 C ₁₁ H ₁₂ O ₄ N ₂ S ₂	4.6 4.5 M=483	16.6 16.4	5.8 5.6	13.3 13.6
130	"	"	"	NH	214~216	計算値: 59.8 実測値: 59.7 C ₁₁ H ₁₂ O ₄ N ₂ S ₂	4.8 4.8 M=482	13.8 13.2	8.7 8.8	13.3 13.4

131



NH

211~213

計算値: 61.9 5.0 17.2 2.0 6.9
 実測値: 61.7 5.1 17.3 2.2 6.7
 $C_{21}H_{23}O_2N$ $M=465.5$

製剤例 1

常法により打錠機で下記組成の錠剤を打錠する。

3-N-フェニルアミノ-4-フェノキシ-5-(2,5-ジメチルピロール-1-イル-スルホニル)-安息香酸	30 mg
とうもろこし澱粉	150 "
ゼラチン	1350 "
乳糖	45 "
タルク	225 "
エーロシル(超顕微鏡的に微細分散した化学的に純粋な珪酸)	225 "
ばれいしょ澱粉(6%糊として)	675 "

製剤例 2

常法により下記組成の糖衣錠を製造する。

3-N-ベンジルアミノ-4-フェノキシ-5-(2,5-ジメチルピロール-1-イル-スルホニル)-安息香酸	20 mg
心材料	170 "
糖衣用材料	160 "

心材料はとうもろこし澱粉9部、乳糖3部及びビルビスコールVA64(60:40のビニルピロリドン-酢酸ビニル共重合体、ファーマシューティカル・インダストリー社1962巻586頁参照)1部から成る。糖衣用材料は粗糖5部、とうもろこし澱粉2部、炭酸カルシウム2部及びタルク1部から成る。こうして製造された糖衣錠に、次いで耐胃液性被覆を与える。

製剤例 3

3-N-ベンジルアミノ-4-フェノキシ-5-(2,5-ジメチルピロール-1-イル-スルホニル)-安息香酸のナトリウム塩100gを水50gに溶解する。この溶液を0.1N-酢酸ナトリウム溶液でpH 3.5となし、食塩を用いて等張液となし、次いで内容2mlのアンブルに無菌的に充填する。

製剤例 4

3-N-ベンジルアミノ-4-フェノキシ-5-(2,5-ジメチルピロール-1-イル-スルホニル)-安息香酸のナトリウム塩100gを水50gに溶解し、グルコースを用いて等張

液となし、pH 7.0に中和したのち、内容200

mlの庄入用容器に無菌的に充填する。

第1頁の続き

⑨Int. Cl. ³	識別記号	庁内整理番号
(C 07 D 409/10		
207/00		7242-4C
333/00)		6670-4C

優先権主張 ⑩1979年4月11日⑪西ドイツ
(DE)⑫P 2914615.4

⑬発明者 カールーハインツ・ガイス
ドイツ連邦共和国6711バインデ
ルスハイム・キルヘンシュトラ
ーセ8

⑭発明者 データー・レンケ
ドイツ連邦共和国6700ルードウ
イツヒスハーフェン・ケクレブ
ラッツ1

⑮発明者 クラウス・デー・ミュラー
ドイツ連邦共和国6806フイール
ンハイム・オーデンワルトリン
グ84

出願人 バスフ・アクチエンゲゼルシャフト

代理人 弁理士 小林 正 雄

3-ベンゾイルアミノ-4-フェニルチオ-
5-(ピロール-1-イル-スルホニル)-安
息香酸メチルエステル

式Ⅷの化合物： $R^1=CH_3$ 、 $X=S$ 、 R^2 及び $Ar=C_6H_5$

この化合物は先に得られた化合物(例85b)
8.74gから、例73の操作法(c)と同様にして
製造される。この生成物をメタノール/塩化メ
チレンから再結晶する。融点210~211℃、
収率93%。

式Ⅷの化合物($R^1=H$ 、 $X=NO_2$)から出発し、
例85(a)の操作法と同様にして級脱水素化により、
例86及び87の化合物が得られる。

Ⅷの化合物： $R^1=H$ 、 $X=NH_2$

例番号	D	融点(℃)
86	SC_6H_5	212~216
87	NHC_6H_5	282~284

例88

3-ベンゾイルアミノ-4-クロル-5-(ピロ
ール-1-イル-スルホニル)-安息香酸メチル
エステル

%の収率で得られる。

特開 昭35-17382(28)

式Ⅷの化合物： $R^1=CH_3$ 、 $X=Cl$ 、 $R^2=H$ 、

$R^1=C_6H_5-CH_3$

乾燥ジグリコールモノメチルエーテル10ml
中及び BF_3 -エーテラート0.6ml中の3-ベンゾ
イルアミノ-4-クロル-5-(ピロール-1
-イル-スルホニル)-安息香酸メチルエステ
ル1.0gの溶液に、乾燥ジグリコールモノメ
チルエーテル5ml中の $NaBH_4$ 0.14gの溶液を逐
過で滴加する。1時間後に過剰の $NaBH_4$ を少量
の水で分解し、沈殿を除去し、溶液を冷却下に
水約20mlを加える。沈殿した生成物を吸引ろ
過し、水及びローヘキササンで順次洗浄する。メ
タノールから再結晶したのち、融点143~1
45℃の純粋な生成物が得られる。収率90%。

$C_{19}H_{21}N_2O_4SCl$ $M=404.87$

元素分析値：

	C	H	N	O	S	Cl
計算値(%)	56.4	4.2	6.9	15.8	7.9	8.7

	C	H	N	O	S	Cl
実測値(%)	56.4	4.4	7.0	16.2	7.8	8.7

次表に示す例89~100の化合物は、式Ⅷ
の化合物を表中に示す一般的操作法Aもしくは
Bにより反応させることによつて、50~90

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☐ FADED TEXT OR DRAWING

☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☒ SKEWED/SLANTED IMAGES

☒ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☒ GRAY SCALE DOCUMENTS

☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.